IGNACIO MORGADO

DESEO *y* PLACER

La ciencia de las motivaciones

Presentación de Mario Bunge

Un libro sobre la importancia biológica y anímica de conservar nuestros deseos y placeres. Comer, dormir, amar… ¿Qué nos impulsa a vivir y por qué llega un momento en que algunas personas mayores no tienen ganas de seguir viviendo? A cualquier edad, el deseo de disfrutar de la vida aumenta cuando tenemos alguna motivación, pero ¿qué pasa cuando no podemos satisfacerla y qué papel desempeña el cerebro en este proceso?

Este extraordinario libro, que explica cómo el cerebro hace posible el sueño, el hambre, la sed, el sexo… y los diferentes placeres incentivos, revela también que conservar motivaciones no es solo mantener el bienestar corporal, sino la salud mental y, con ella, un buen estado de ánimo, la energía y la ilusión de vivir, estímulos que nunca deberíamos estar dispuestos a perder.

Ignacio Morgado Bernal

Deseo y placer : La ciencia de las motivaciones

ePub r1.0
Titivillus 25-07-2023

Ignacio Morgado Bernal, 2019

Editor digital: Titivillus
ePub base r2.1

Índice de contenido

Cubierta
Deseo y placer : La ciencia de las motivaciones
Presentación
Introducción. El deseo de vivir
¿Necesidad o puro placer?
Querer y no poder
Poder y no querer
1. Placer y motivación
EN BUSCA DE LA FUENTE DEL PLACER EN EL CEREBRO
QUÉ ES EL PLACER
PARA QUÉ SIRVE EL PLACER
Control de la conducta motivada
Toma de decisiones
Aprender más y mejor
QUIEN SIENTE EL PLACER ES EL CEREBRO
Los lugares cerebrales del placer
La química del placer
Pero si la dopamina no es el neurotransmisor del placer, ¿cuál lo es?
La dopamina señala también acontecimientos inesperados
UNA SÍNTESIS: EL SISTEMA MOTIVACIONAL DE LA DOPAMINA
LAS DROGAS Y EL POTENCIAL ADICTIVO DEL PLACER
Qué es la adicción
Hormonas, dopamina y drogas adictivas
2. El sueño y la vigilia
CARACTERÍSTICAS Y FASES DEL SUEÑO
Sueños lúcidos
CUÁNDO Y CUÁNTO DORMIMOS (ONTOGÉNESIS Y FILOGÉNESIS DEL SUEÑO)
El sueño en las personas
El sueño en los animales
CÓMO EL CEREBRO HACE POSIBLE LA VIGILIA Y EL SUEÑO
La vigilia
El sueño de ondas lentas (SOL)

Pero ¿cómo la adenosina y demás sustancias somnógenas nos hacen dormir?
¿Por qué no podemos dormir cuando estamos preocupados?
El sueño REM
Las ensoñaciones
EL RELOJ CEREBRAL QUE CONTROLA LA VIGILIA Y EL SUEÑO
Cómo la luz afecta al cerebro y la salud de las personas
Pero ¿cómo llega la información de la luz exterior al núcleo SQ del cerebro?
POR QUÉ DORMIMOS: LAS FUNCIONES DEL SUEÑO
El sueño potencia el aprendizaje y la memoria
Cómo el sueño potencia la memoria
¿Facilita el sueño REM la consolidación de la memoria?
Podemos decidir las memorias que potencia el sueño
Podemos aprender, e incluso olvidar, mientras dormimos
El sueño estructura y reorganiza los contenidos de la mente
¿Es el sueño la clave de la intuición y la creatividad?
EL SUEÑO EN LOS MAYORES
¿A qué pueden deberse las pérdidas de sueño con la edad?
EL INSOMNIO Y SUS TRATAMIENTOS
3. El hambre y la ingesta de alimentos
LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA
La digestión y la dinámica de nutrientes
Fases de la digestión
CÓMO EL CEREBRO HACE POSIBLE EL HAMBRE Y LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA
Control neuronal de la ingesta de alimentos
Control hormonal de la ingesta de alimentos
El tejido adiposo y la regulación a largo plazo de la homeostasis energética
La regulación hipotalámica del hambre y la ingesta de alimentos
Cambio metabólico intermitente y plasticidad sináptica
La flora o microbiota intestinal
EL DIABÓLICO CONTROL DEL PESO CORPORAL Y LA OBESIDAD
Que es la obesidad

La genética de la obesidad
¿Genética o epigenética de la obesidad?
¿Engordamos porque nos gusta mucho comer?
¿Existe la adicción a comer?
Por qué es tan difícil adelgazar
El tratamiento de la obesidad
Fármacos
Cirugía bariátrica
Tratamientos conductuales
4. La sed y la homeostasis hidromineral
LOS FLUIDOS CORPORALES Y LA OSMOLARIDAD
EL RIÑÓN Y LA REGULACIÓN HIDROMINERAL
Las nefronas
El sistema renina-angiotensina-aldosterona
LA REGULACIÓN CEREBRAL DE LA SED Y EL EQUILIBRIO HIDROMINERAL
Cómo detecta el cerebro los cambios de presión y sal en la sangre
La homeostasis hídrica
La homeostasis mineral
La regulación neuroendocrina
ALTERACIONES DE LA SED Y EL EQUILIBRIO HÍDRICO
5. Conducta sexual y parental
POR QUÉ EXISTE EL SEXO
Los genes, replicantes inmortales
Las ventajas de la reproducción sexual
EL DESARROLLO Y LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL
Cromosomas sexuales, gónadas y gametos
Desarrollo de las gónadas y los órganos sexuales externos e internos
Las hormonas sexuales también programan el cerebro de machos y hembras
El sistema inmunológico también interviene en la masculinización del cerebro y la diferenciación sexual
Epigenética y diferenciación sexual
LA PUBERTAD Y LA MADURACIÓN SEXUAL
Las hormonas sexuales, su naturaleza y efectos
El hermafroditismo
Producción y control de las hormonas sexuales
¿Por qué generalmente no ocurre más de una ovulación al

mes?
POR QUÉ SOMOS HETEROSEXUALES, HOMOSEXUALES, BISEXUALES O TRANSEXUALES
¿La orientación sexual se hereda o se aprende?
¿Determinan los genes la orientación sexual de las personas?
Atributos somáticos y mentales genéticamente asociados a la homosexualidad
¿Tiene sentido biológico la homosexualidad?
¿Podría ser epigenética la orientación sexual?
¿Es biológico el transexualismo?
MOTIVACIÓN Y CONDUCTA SEXUAL
Sistemas de apareamiento en animales y humanos
¿Dónde se origina la motivación sexual?
La conducta sexual en ratas
La conducta sexual humana
Áreas cerebrales de la motivación y la conducta sexual
Reflejos sexuales del hombre
La función del orgasmo
Por qué nos atrae la belleza física de la pareja
El efecto Coolidge
Feromonas y conducta sexual: afrodisíacos naturales y artificiales
Las feromonas en los humanos
Por qué la pornografía es generalmente para los hombres y apenas para las mujeres
CONDUCTA PARENTAL
El cerebro parental
LA OXITOCINA, UNA HORMONA PROSOCIAL
Conducta sexual
Conducta maternal
Conducta vinculante: amor, fidelidad, monogamia, bonhomía
¿Influye la oxitocina en la orientación sexual?
Los males y mitos de la oxitocina
CEREBRO DE HOMBRE/CEREBRO DE MUJER: CONCLUSIONES
Epílogo. Manteniendo en forma las motivaciones y las ganas de vivir
Bibliografía recomendada

Glosario de términos y acrónimos
Agradecimientos
Nota

A Amadeo Puerto,
compañero y amigo,
pionero de la psicobiología en España.

In memoriam

Introdujo la sabia y próvida naturaleza el deleite para que fuese medio de las operaciones de la vida, alivio instrumental de sus más enfadosas funciones: que fue un grande arbitrio para facilitar lo más penoso del vivir. Pero aquí el hombre es donde más desbarata, pues, más bruto que las bestias, degenerando de sí mismo, hace fin del deleite y de la vida hace medio para el gusto: no come ya para vivir, sino que vive para comer; no descansa para trabajar, sino que no trabaja para dormir; no pretende la propagación de su especie, sino la de su lujuria; De suerte que no gusta de vivir, sino que vive de gustar.

BALTASAR GRACIÁN,
El Criticón, Crisi décima

Presentación

El autor de este libro es excepcional, tanto profesional como filosóficamente. En efecto, el profesor Ignacio Morgado es a la vez un investigador original y un maestro que transmite su entusiasmo. O sea, busca novedades y sabe enseñarlas.

Desde hace varias décadas, Morgado estudia experimentalmente la conducta y la mente como procesos biológicos que ocurren en un medio social que las influye con gran fuerza. No es, pues, reduccionista: no dice que el animal superior sea tan solo un *cerebro* evolucionado, ni tampoco algo que determina su entorno. Morgado comparte el famoso dictamen de su ilustre compatriota José Ortega y Gasset: «Yo soy yo y mi circunstancia».

¿Cómo sabemos que eso es así? Lo conocemos manipulando tanto el cerebro como su entorno social, o sea, investigando tanto en psicobiología individual como en psicología social, tal como vienen haciéndolo Morgado y sus colegas en su laboratorio. Ejemplo: inyéctesele una droga ansiolítica a un animal superior (roedor, ave o humano) y mídase la velocidad con que ejecuta una tarea de aprendizaje, tal como recorrer un laberinto para alcanzar un objetivo. El resultado de esos experimentos refuta tanto el espiritualismo de John Eccles y Karl Popper («El cerebro ejecuta lo que le ordena la mente») como el constructivismo social de Vygotsky («La sociedad hace al individuo»). En realidad, lo mental va tanto de abajo arriba como de arriba abajo, y de adentro afuera como de afuera adentro. En otras palabras, lo que tiene lugar es tan biopsicológico como psicobiológico y psicosocial.

Permítaseme un comentario filosófico. Los resultados de la psicología que se practica en laboratorios como el de Ignacio Morgado pueden interpretarse como una confirmación del materialismo sistémico, o emergentista, que rechaza el reduccionismo, tanto el de abajo como el de arriba. Pero no tema el

lector: Morgado le introducirá en una ciencia empapada de filosofía sin salpicarle de fango filosófico. Se lo dice un filósofo centenario que ha aprendido mucho del profesor Morgado y sus colegas, y casi nada de los filósofos de la mente que ignoran ya al cerebro, ya a la sociedad, lo que es como si un aviador o un ingeniero aeronáutico ignorasen, respectivamente, el motor o el aire. Quien ignore el motor no remontará y quien ignore el aire temerá caer en picado. Invitación a la persona corriente: ¡ajústese los cinturones psicobiosociales! Y antes de partir lea el «manual del psiconauta», esta vez sobre procesos motivacionales, del profesor Ignacio Morgado.

M. B.
Físico y filósofo, catedrático emérito
en la Universidad McGill (Canadá),
premio Príncipe de Asturias de Humanidades
y Comunicación (1982)

Introducción

El deseo de vivir

Mi bisabuela Rosa vivió hasta los 103 años. Quienes la conocieron y trataron dicen que en sus últimos tiempos no dejaba de manifestar sus nulos deseos de seguir viviendo, sus ganas de morir. Es algo que a esa edad puede parecer normal, pero mi tía abuela Felisa, que también vivió muchos años, hasta casi los 102, fue diferente, pues siempre encontraba un motivo para no querer dejar este mundo. Era, por lo general, un motivo familiar, como esperar a que alguno de sus sobrinos hiciéramos la primera comunión, acabáramos la carrera universitaria o nos casáramos. Todo valía, y ella, a pesar de las muchas debilidades de su edad, quería estar allí para verlo. Pero la bisabuela Rosa, a una edad parecida, ya no quería ver nada. Todo lo que hubiera querido vivir o ya lo había vivido o no tenía ningún interés en vivirlo. El diferente comportamiento de estas dos ancianas me hace reflexionar sobre lo que nos impulsa siempre a vivir, incluso en la avanzada vejez o en situaciones penosas, y me lleva también a preguntarme por qué puede llegar un momento en la vida, quién sabe si programado en nuestros genes, en que aceptamos, e incluso llegamos a desear, el final de nuestro periplo personal.

Sea como sea, es una experiencia común a cualquier edad el aumento de las ganas de vivir cuando tenemos algún tipo de motivación y, sobre todo, la posibilidad de satisfacerla. Así, hay un plus de ilusión y energía vital en el niño al que sus padres le prometen visitar un parque de atracciones, en el hambriento al que le espera una buena comida, en el rendido trabajador que se dispone a recibir un merecido descanso y en la persona sexualmente motivada que dispone de una pareja receptiva. También la hay en el

fumador al que le espera su dosis de nicotina o en el bebedor al que le espera su trago de Jack
Daniel's.

Esa ilusión puede ser todavía más intensa en el político ante las elecciones que pueden darle el poder, en el hincha del club de fútbol que espera la victoria de su equipo, o en el intelectual vanidoso que afronta una cautiva audiencia a la que endosarle su magnífico discurso. Nos puede motivar especialmente la posibilidad de ser elegido para un cargo o un trabajo, hallar la solución a un problema importante, ayudar a quien lo necesita, escribir un libro o un artículo científico, asistir a un concierto musical, un viaje al extranjero, una excursión a la montaña, un día de playa, la visita a una exposición de arte, el ver una buena película o también, ¿cómo no?, la caída y fracaso del rival, el enemigo o el envidiado. Y, quizá más que nada, un deseado beso, el sí de una pareja sentimental o el nacimiento de un hijo. La lista sería interminable, pero los anteriores solo pretenden ser ejemplos relevantes y cualitativamente diferentes de las muchas cosas que nos impulsan a vivir más allá de la inercia biológica, es decir, con deseo de hacerlo, con motivación y ganas de vivir.

¿Necesidad o puro placer?

Pero no todas las motivaciones poseen el mismo valor o la misma fuerza. Las más consistentes tienen siempre carácter instintivo y responden al principio de la homeostasis, el mecanismo natural del que estamos dotados desde nuestro nacimiento y que sirve para regular automáticamente las necesidades vitales de nuestro cuerpo. Gracias a la regulación homeostática mantenemos estable la energía, el agua y los nutrientes que les hacen falta a nuestros órganos y células, y también la temperatura corporal que necesitan para funcionar correctamente y mantenernos sanos. Es un mecanismo fisiológico de gran complejidad, dirigido y controlado por el cerebro, cuya capacidad para motivarnos de múltiples modos le permite guiar nuestro comportamiento hacia lo necesario para sobrevivir y reproducirnos. Cuando la homeostasis funciona bien, y suele hacerlo sobre todo cuando somos jóvenes, nos sentimos

cómodos y a gusto con nuestro cuerpo, es decir, sentimos bienestar.

Además de generar los procesos mentales y controlar el comportamiento, el cerebro, al dirigir la homeostasis, es el encargado de garantizar que todos los órganos y sistemas fisiológicos del cuerpo cumplan con regularidad y adecuadamente sus funciones. Para hacerlo posible, como veremos después con más detalle, el cerebro tiene distribuidas terminales de lo que se conoce como *sistema nervioso vegetativo* por todos los órganos y miembros del cuerpo, las cuales le proporcionan la información que necesita para asegurarse de que todo en él funciona como debe. Esa información, que le llega continuamente al cerebro desde todos los órganos del cuerpo, es la que constituye los llamados sentidos interoceptivos o sentidos del bienestar físico del cuerpo.

Cuando esa información le indica al cerebro que algo no va bien, este enseguida pone en marcha los mecanismos automáticos necesarios para corregir la función corporal defectuosa. De esta suerte, cuando detecta que falta energía en el organismo activa el sueño, para que descansemos y no sigamos perdiendo fuerzas, y también el hambre, para motivarnos a comer y restablecer así el equilibrio energético. Igualmente, cuando nos deshidratamos, el cerebro pone en marcha la sed para que busquemos agua y al mismo tiempo también detiene la pérdida corporal de agua disminuyendo, gracias a la hormona antidiurética, la que perdemos por la orina.

Pero hay algo más, y muy especial. Siendo tan importante para la supervivencia el mantenimiento de los nutrientes y el agua que necesita el cuerpo, el cerebro añade al sueño el placer de dormir, al hambre el placer de comer y a la sed el placer de beber. Este poderoso sentimiento, el del placer, puede acabar haciéndose independiente, es decir, convertirse en una motivación en sí mismo, sin necesidad de que exista el hambre o la sed, y haciendo entonces que comamos o bebamos más por puro placer que por necesidad. Ello es una consecuencia colateral del celo que ha puesto la evolución biológica en que nuestro organismo no pueda quedarse inerte, sin fuerzas, y entonces enferme o muera. Comiendo o bebiendo más de lo necesario puede entonces asegurarse el funcionamiento del cuerpo, pero, como tendremos ocasión de ver más adelante, eso puede tener también consecuencias colaterales

poco deseables.

El placer nace entonces para potenciar y garantizar la homeostasis, pero los mecanismos del cerebro que lo hacen posible se extienden también a otras circunstancias de la vida. De ese modo, aparece la motivación incentiva, que se produce cuando, sin que haya una necesidad orgánica que lo requiera, también se activan los mecanismos del placer y lo hacen en situaciones muy diferentes, como cuando tenemos una buena idea, nos dan una buena noticia, contemplamos una obra de arte, nos aplauden o saboreamos un buen vino. Todo ello nos lleva a considerar que las motivaciones que tenemos son de dos tipos: homeostáticas, es decir, las que, como el hambre o la sed, responden a necesidades vitales del organismo; e incentivas, esto es, las que no responden a ese tipo de necesidades y consisten básicamente en la búsqueda del placer por el placer.

La mejor expresión de esos dos tipos de motivación la tenemos en la fuerza de cada una de ellas. La motivación homeostática, como el hambre o la sed, es impulsiva y consistente, nos fuerza a perseguir su satisfacción y solo desaparece con ella. Así, cuando tenemos hambre o sed no paramos hasta conseguir comida o agua y solo, al comer o beber, la motivación se reduce o desaparece.

Por otro lado, la motivación incentiva, la que solo busca un innecesario, aunque deseado, placer, puede ser muy impulsiva en algunos casos, pero la búsqueda de su satisfacción se agota pronto si ello requiere cierto esfuerzo. Para conseguir comida o agua, como lo demuestran infinidad de lamentables episodios en países pobres o en guerra, la gente puede llegar a hacer muchas horas de cola ante los camiones de la Cruz Roja o la ayuda de las ONG. Sin embargo, son muchas menos horas de cola de las que, en general, harían esas mismas personas para obtener cualquier otra recompensa de carácter meramente incentivo, como una entrada para un evento deportivo o musical. Lo más característico de la motivación incentiva es que su satisfacción no la reduce tanto como sí lo hace la satisfacción de la homeostática. Es decir, el hambre desaparece comiendo, pero el placer puede mantenerse, reduciéndose mucho menos, si lo disfrutamos repetidamente.

Ambos tipos de motivación, la homeostática y la incentiva, pueden también cambiar, pues, como ya dijimos, se empieza

comiendo por hambre, es decir, por necesidad, y se acaba comiendo por placer, sin que ya nos haga falta. Inversamente, se puede empezar fumando por placer y acabar haciéndolo por necesidad. Las drogas adictivas, como veremos más adelante, generan inicialmente una motivación incentiva al producir placer, pero acaban conquistando el organismo y haciéndolo dependiente de ellas, lo que supone entonces una motivación homeostática. A la gente le gusta tener hambre para gozar de la comida, tener sed para disfrutar bebiendo y tener sueño para obtener el placer de ponerse a dormir. Nos gusta tener motivaciones cuando podemos satisfacerlas. Quien dispone de comida puede llegar incluso a preocuparse si llega la hora de comer y todavía no siente hambre. Algunas personas retrasan voluntariamente la hora del almuerzo o la cena para dar tiempo al hambre a incrementarse y poder disfrutar más con su satisfacción.

Querer y no poder

Las cosas, no obstante, pueden cambiar considerablemente y experimentar un giro de 180 grados cuando no es posible satisfacer nuestras motivaciones. No es lo mismo tener hambre si sabes que tienes comida y puedes comer, que cuando eso no es posible porque eres pobre, estás en guerra o andas perdido en el monte. No es lo mismo tener sed si sabes que la fuente de agua está a tu alcance o próxima, que cuando andas perdido en un desierto sin posibilidades o esperanza de llegar a un oasis. No es lo mismo tener sueño si te espera un merecido descanso que cuando lo que te espera es un turno de trabajo nocturno o levantarte muy temprano. En todos esos casos y otros parecidos, la motivación (es decir, el hambre, la sed o el sueño) deja de ser un impulso vital deseable para convertirse progresivamente en un malestar que puede llegar a ser infernal. Cuando las motivaciones no pueden satisfacerse, dejan de ser deseables y pierden, por tanto, su valor como estímulos para la supervivencia.

También podríamos decir que no es lo mismo tener motivación sexual si dispones de una pareja receptiva que cuando no es así, pero lo cierto es que cuando la motivación se relaciona más con la

reproducción que con la supervivencia las cosas son muy diferentes, pues el componente incentivo del sexo, aunque puede ser muy intenso y demandante, no tiene las mismas consecuencias negativas que las motivaciones homeostáticas cuando no es satisfecho. Es como si la naturaleza asumiera que el sexo siempre puede esperar, pero el hambre o la sed, no.

Poder y no querer

A lo largo de este libro descubriremos que las motivaciones de todo tipo que tenemos, como cualquiera de nuestras percepciones, pensamientos o sentimientos, dependen de la actividad fisiológica de determinadas estructuras y sustancias químicas del cerebro. Es decir, el hambre, la sed o el deseo sexual los hacen posibles determinadas neuronas que en momentos particulares activan estímulos o señales procedentes del interior del cuerpo o de fuera de él. De ahí que la carencia o alteración de esas señales, así como las deficiencias en el funcionamiento del cerebro, puedan dar al traste con la capacidad de motivarnos por algo.

Por eso, lo peor son las circunstancias en las que, por enfermedad o vejez, falla el cerebro y decaen entonces las motivaciones, llevándose con ellas el buen estado de ánimo y ese importante deseo de conservar la vida que se añade siempre a la propia inercia biológica subyacente en cada persona. La enfermedad, con el dolor somático y mental que muchas veces conlleva, puede hacer que disminuyan o incluso desaparezcan nuestras motivaciones. Si las que se desvanecen son las homeostáticas, como cuando se pierde el hambre, el cuerpo y el cerebro se dañan aún más, y la propia enfermedad puede acrecentarse.

Otras veces son los problemas o las desgracias personales o familiares, y no la enfermedad, los que debilitan o dejan maltrecha la capacidad del cerebro para generar motivaciones y bienestar. Y no es menos cierto que con la enfermedad o la desgracia se pierden también las motivaciones incentivas, pues el enfermo crónico tampoco tiene ganas de disfrutar de cosas como un partido de fútbol, jugar a las cartas con los amigos, leer un buen libro, un

paseo por el bosque o asistir a un concierto.

Muchas personas de avanzada edad a las que ha acompañado la lotería biológica o que se han cuidado convenientemente a lo largo de su vida conservan en bastante buen estado su cerebro, como la mencionada tía Felisa a sus más de 100 años, y eso les permite seguir teniendo algunas de las motivaciones de siempre y, con ellas, las ganas de vivir. Pero en otras personas mayores, como la bisabuela Rosa, es probable que ya no funcionen bien las neuronas, y la falta consecuente de motivaciones hace que su vida empiece a perder sentido. En esas diferencias cerebrales, si abstraemos las condiciones de pobreza, soledad o marginación en las que viven muchos ancianos, podríamos encontrar la razón por la que hay importantes variaciones entre las personas mayores en su deseo de seguir viviendo.

Es duro pensar que pueda llegar un tiempo en la vida en que, por enfermedad o vejez, ya no nos motive ni apetezca nada, que desaparezcan los deseos que hemos tenido siempre de cosas como salir a pasear, ver un programa de televisión, degustar un buen plato de comida o reunirnos con nuestros familiares o amigos. La vida entonces pierde sentido pero, afortunadamente, la naturaleza fuerza la supervivencia manteniéndonos casi siempre motivados de muchos modos. Sin embargo, no está de más recordar que ello depende en buena medida de nuestro comportamiento y de cómo hemos tratado y tratamos nuestro cuerpo.

En este libro vamos a explicar cómo el cerebro hace posible el sueño, el hambre, la sed, el sexo y los diferentes placeres homeostáticos e incentivos, lo que nos permitirá conocer su importancia biológica y el mejor modo de conservarlos durante toda la vida, especialmente a medida que nos hacemos mayores. Conservar motivaciones no es solo mantener la salud del cuerpo, sino también la de la mente y, con ella, un buen estado de ánimo, la ilusión y el deseo de vivir, algo que nunca deberíamos estar dispuestos a perder[1].

1

Placer y motivación

En busca de la fuente del placer en el cerebro

Es sorprendente el comportamiento de una rata de laboratorio cuando se le ofrece la posibilidad de presionar con sus patas una pequeña palanca para activar un dispositivo que envía ligeras descargas eléctricas a su cerebro a través de un cable implantado en un determinado lugar del mismo. El animal presiona la palanca una y otra vez, decenas, cientos y hasta miles de veces, continua y compulsivamente, casi sin intervalos y sin aparentes signos de cansancio en mucho tiempo. Así puede seguir horas y horas, hasta rendirse por inanición si no se le retira del dispositivo.

Más aún, cuando como alternativa se le ofrece comida si está privada de ella o una hembra receptiva si es un macho adulto, la rata prefiere la palanca, haciéndonos sospechar que el placer que obtiene al presionarla y enviar la corriente a su cerebro no es superado ni por el placer de la comida ni por el del sexo. Es como si el cable que lleva la corriente hubiera sido implantado en la fuente misma del placer en el interior de su cerebro. La fuente de la felicidad, a decir de algunos.

Durante años, mis compañeros y yo hemos utilizado esa técnica, llamada *autoestimulación eléctrica intracraneal*, por ser el propio animal quien se administra la corriente a voluntad y sin impedimentos, para mejorar la capacidad de aprendizaje y la memoria de las ratas. En diferentes experimentos, hemos podido comprobar que ese tipo de activación cerebral y el supuesto placer que origina sirven para mejorar capacidades mentales.

Pero ¿qué siente la rata cuando se estimula de ese modo su

cerebro?, ¿placer como el de un orgasmo o el que sentimos al beber agua cuando estamos sedientos? Todo indica que sí, que algo de eso debe ocurrir. Porque, si no, ¿cómo se explica la persistencia del animal en ese tipo de comportamiento? ¿Por qué la rata no deja de presionar la palanca? Solo si hablara podríamos confirmar lo que siente, pero eso no es posible, por lo que otra manera de intentar saberlo es ver lo que han sentido algunas personas cuando se han estimulado del mismo modo sus cerebros.

Esto se ha hecho no tanto por razones puramente científicas, a diferencia de lo que sucede con las ratas, como por razones clínicas y terapéuticas. Uno de los pioneros en aplicar esa técnica a los humanos fue el psiquiatra estadounidense Robert Galbraith Heath, de la Universidad de Tulane, en Nueva Orleans, en los años sesenta y setenta del siglo pasado. Se dedicó a implantar electrodos profundos en el cerebro de más de cincuenta pacientes, y llegó a ser sospechoso de trabajar para la CIA o para el ejército de Estados Unidos. En algunos de sus experimentos, utilizó pacientes esquizofrénicos y también prisioneros de la penitenciaría del estado de Luisiana, supuestamente para intentar curarlos de sus afecciones mentales mediante un tratamiento de estimulación eléctrica cerebral.

Heath informó a la comunidad científica de que algunos de sus pacientes apretaban de manera compulsiva un botón para estimular con electricidad sus cerebros, exactamente lo que vemos que hacen las ratas de laboratorio. Su caso más especial, comunicado en 1972, es el de un joven homosexual, detenido por consumir marihuana, que presentaba tendencias depresivas y suicidas. El tratamiento que se le aplicó tenía como objetivo invertir su orientación sexual y convertirlo en *heterosexual*, para lo cual se estimuló su cerebro mientras veía fotos pornográficas, un procedimiento conocido en psicología como *condicionamiento operante* o *instrumental*. El resultado del que informó Heath fueron sensaciones de placer, alerta y calor, y deseos compulsivos del paciente de masturbarse, posiblemente similares algunos de ellos a los de las ratas al autoestimularse.

Pero en realidad esos sentimientos resultaron proceder más de observaciones y suposiciones del psiquiatra que de manifestaciones del propio paciente, al que apenas se le preguntó de manera directa

si sentía placer o no cuando recibía la estimulación. Curiosamente, por lo que comentaremos más adelante, la estimulación eléctrica del cerebro, más que sustituir al placer del sexo, parecía buscarlo; es decir, parecía producir no tanto satisfacción como motivación sexual, y tanta más cuanto más ávidamente presionaba el botón el paciente.

Un caso diferente, esta vez de 2003 y que tuvo lugar en otra clínica, es el de una mujer que, al estimular igualmente su cerebro, dijo sentirse enamorada del neurólogo y con ganas e intensos deseos de besar y abrazar a gente. Sin embargo, al aumentarse la estimulación se volvió recelosa, tensa y hostil, y acabó generando la ilusión de que sus hijos conspiraban contra ella y le quitaban su dinero con amenazas o por la fuerza.

No son entonces muchos ni suficientes los casos que tenemos de estimulación cerebral profunda en humanos que nos permitan asegurar lo que sienten de verdad las personas de ese modo estimuladas. La principal conclusión es que la estimulación no siempre parece producir sentimientos de placer y casi siempre interfiere con los diversos procesos mentales posiblemente implicados en cada lugar cerebral que se estimula. El cerebro humano retiene en su interior una inmensidad de experiencias y sensaciones interrelacionadas, difícilmente separables unas de otras. No obstante, en los apartados que siguen intentaremos explicar cómo el placer podría generarse artificialmente a partir de la estimulación cerebral profunda.

QUÉ ES EL PLACER

El placer es una percepción consciente agradable y deseable. Se asimila al «hedonismo», la palabra griega para «placer» que, a su vez, deriva de la usada para «dulce». Los humanos somos buscadores permanentes de placer. Al igual que otras muchas especies animales, podemos conseguirlo de muchas maneras: bebiendo, comiendo, descansando, calentando o enfriando nuestro cuerpo, con masajes y caricias, aliviando cualquier dolor o malestar somático y satisfaciendo motivaciones sexuales. Pero, a diferencia de otras especies, podemos obtenerlo también de modo cognitivo,

es decir, mental e intelectualmente. Así, el desarrollo de la *corteza cerebral* humana nos permite disfrutar del amor y la compañía de nuestros familiares y amigos; de creaciones y descubrimientos artísticos, literarios o científicos; del éxito en nuestras relaciones sociales; de logros en el trabajo o la economía; de paisajes naturales y urbanos; de competiciones deportivas, o de bromas, diversiones y juegos en general. Todo eso puede producir también mucho placer.

Pero ahí no acaba todo, pues la capacidad del cerebro y la mente humana para imaginar las consecuencias positivas de nuestro comportamiento nos permite asimismo disfrutar avanzadamente en el presente de lo bueno que pueda ocurrir en el futuro. Por eso también podemos disfrutar imaginando lo bien que nos sentiremos cuando estemos de vacaciones en una playa, cuando hayamos conseguido el puesto de trabajo al que aspiramos, si nos tocara la lotería o imaginando una fuente de agua fresca cuando estamos sedientos. Desgraciadamente, hacer daño al prójimo o a los animales también puede formar parte de nuestro repertorio humano placentero y tenemos que asumirlo como un efecto colateral negativo de nuestras muchas capacidades cognitivas.

Las manifestaciones de placer no son solo íntimas y subjetivas, pues también incluyen posturas y expresiones corporales objetivas. Las orofaciales, como la relajación de la musculatura del rostro y el hecho de relamerse los labios de gusto, son un tipo de respuesta de placer que nos sirve para evaluar lo que sienten los recién nacidos o incluso los animales como las ratas o los ratones cuando prueban el dulce. Son reacciones originadas por el cerebro sinérgicas al sentimiento subjetivo de placer, las cuales contrastan, por ser muy diferentes, con las de asco que producen los estímulos desagradables o amargos.

La *anhedonia* es la pérdida, generalmente patológica, de la capacidad de sentir placer y la *apatía* se define como una ausencia de motivación para todo tipo de actividades, sean físicas, cognitivas o emocionales. También se ha dicho que el hedonismo es la búsqueda de la felicidad por el puro placer y diversión, mientras que el eudemonismo es la misma búsqueda, pero a través de objetivos complejos y con mucho más sentido, como el que proporcionan los descubrimientos científicos, el altruismo o la ayuda a quienes lo necesitan.

El placer es un importante componente de los procesos mentales que determinan el comportamiento y el bienestar de las personas. La activación natural de los sistemas cerebrales de motivación y placer forma parte de la regulación homeostática del organismo. Disfrutar y sentir el placer de comer cuando las exigencias energéticas del cuerpo lo requieren es algo necesario y biológicamente establecido. Muchos placeres incentivos, como los de naturaleza intelectual, pueden tener también un papel beneficioso para el bienestar somático y mental de las personas, pues disminuyen el estrés y están en el origen de las motivaciones que nos impulsan a comportarnos de un modo conveniente para no dañar nuestro organismo.

Las personas que, por herencia, enfermedad o envejecimiento, ven reducida su capacidad de sentir placer tienen también disminuida su calidad de vida. Necesitamos sentir placer para encontrarnos bien y alcanzar bienestar. Su influencia, como veremos a continuación, es asimismo muy importante para la adaptación del organismo a su medio en el control de la conducta motivada, la toma de decisiones y el aprendizaje y la memoria.

Control de la conducta motivada

Tras una intensa carrera usted suda, tiene mucha sed y llega a una fuente donde puede beber toda el agua fresca que quiera. Su organismo se está deshidratando y el cerebro le activa la sed para que beba y recupere el equilibrio hídrico de su cuerpo. Se pone a ello y bebe sin parar, pero ¿hasta cuándo? ¿Hasta cuándo sigue bebiendo si nada ni nadie se lo impide? Es posible que, después de conocer lo anteriormente explicado, crea que beberá hasta que su cuerpo recupere toda el agua que haya perdido, pero eso no es precisamente lo que ocurre.

Probablemente beberá más agua de la que necesita y lo que causará que deje de hacerlo tampoco será alcanzar una sensación de saciedad. Usted seguirá bebiendo mientras le resulte placentero. El placer de beber agua cuando se siente sed es uno de los mayores

placeres que podemos experimentar los humanos y muchos seres vivos, particularmente los mamíferos. Nos jugamos mucho al deshidratarnos, pues el cuerpo no dispone de tantas reservas de agua como de recursos energéticos. Es por eso por lo que incluso cuando ya nos sentimos saciados del agua ingerida seguimos bebiendo, si nada lo impide, mientras hacerlo continúe siendo placentero. Por muy pocos otros placeres, si acaso existe alguno, cambiaríamos el que sentimos al beber cuando tenemos mucha sed. Eso, como decimos, hará que ingiramos más agua de la necesaria, aunque menos, posiblemente, de la que beberíamos si continuáramos haciéndolo hasta que los mecanismos homeostáticos recuperasen el equilibrio hídrico del cuerpo.

La sed nos incita a beber y el placer que obtenemos controla la cantidad de agua que ingerimos, permitiendo que lo hagamos en exceso, es decir, por encima de la necesidad real del organismo, para garantizar de ese modo la recuperación del equilibrio hídrico y la salud corporal. Algo muy parecido ocurre cuando comemos, pues, aunque nos sintamos saciados, podemos seguir haciéndolo mientras nos resulte placentero. Lo mismo ocurre cuando nos rascamos o refregamos la piel para aliviar un picor o un dolor cutáneo o muscular; el placer que obtenemos nos mueve a seguir haciéndolo. En esas y otras situaciones podemos constatar que la función más importante del placer es controlar la conducta motivada, es decir, actuar como un potente incitador y un premio para que busquemos y obtengamos lo que puede necesitar nuestro cuerpo en cada momento.

Toma de decisiones

Las decisiones que tomamos con frecuencia no son siempre, aunque lo parezca, un ejercicio de pura racionalidad. En la mayoría de ellas, sin que apenas lo notemos, hay una influencia emocional no exenta de sensaciones placenteras. Cuando, por ejemplo, un estudiante valora y anticipa mentalmente la emoción y el placer que sentirá si llega al verano con todo el curso aprobado es posible que esas placenteras sensaciones influyan poderosamente en su actual decisión de dedicar muchas horas al estudio en lugar de salir con

los amigos o realizar otras actividades de ocio. Igualmente, la anticipación mental de la emoción y el placer de llegar a sentirse más delgado o con mejor aspecto y forma física puede influir en la decisión de restringir el consumo de calorías, es decir, en dejar de comer hamburguesas y pasarse al pescado y las ensaladas. No menos cierta es la influencia que puede tener en la decisión de ahorrar la sensación anticipada de placer que produce disfrutar de un nuevo automóvil o de unas vacaciones en un lugar soñado.

Como vemos en los anteriores ejemplos y en otros posibles, la anticipación de emociones placenteras influye poderosamente en las decisiones que tomamos a diario. El placer, por tanto, guía también nuestras decisiones cotidianas.

Aprender más y mejor

La experiencia común nos dice que tendemos a repetir aquellos comportamientos que tienen consecuencias positivas. En psicología, un *refuerzo* o *recompensa* es todo aquello que aumenta la probabilidad de ocurrencia de un comportamiento y, en ese sentido, nada mejor que un estímulo placentero, que una dosis de placer, para conseguirlo. Si cuando vamos al cine las películas que vemos nos gustan y nos hacen sentir placer, aumentará la probabilidad de que volvamos. Si lo pasamos bien disfrutando de la conversación con un amigo, es muy probable que le volvamos a llamar para repetirlo. Si nos gustó un determinado plato de un restaurante, lo volveremos a pedir en nuevas ocasiones. Tendemos a repetir todo aquello que nos produce placer.

La administración de estímulos placenteros tras aquellas conductas que queremos potenciar es un poderoso medio de conseguir modular o cambiar el comportamiento de las personas. Eso es precisamente lo que hace el padre cuando, para que su hijo estudie más, le compra un balón de fútbol o un nuevo ordenador tras sacar una buena nota en un examen. Es también lo que hacemos muchas veces al darle la razón en voz alta a quien queremos adular o a quien acaba de opinar de un modo que compartimos o nos favorece. Los refuerzos o recompensas permiten un aprendizaje instrumental al convertir la conducta aprendida en

un instrumento para conseguir premios. Son, por tanto, un modo muy eficaz, utilizado por maestros y educadores, para generar aprendizajes consistentes en los alumnos.

El placer, por tanto, además de controlar la conducta motivada y guiar nuestras decisiones, es también un importante potenciador del aprendizaje y la memoria. En su máxima expresión podríamos decir que nada mejor que ciertas dosis de placer para conquistar voluntades y modular el comportamiento de las personas. En el apartado que sigue tendremos ocasión de conocer cómo lo hace.

QUIEN SIENTE EL PLACER ES EL CEREBRO

Los placeres que sentimos no están ni en el estómago, ni en la boca, ni en la piel, ni en los genitales. Es cierto que los sentimos como si estuvieran localizados en esas partes del cuerpo, pero la verdad es que es el cerebro con su actividad quien genera el placer y hace posible todos los que podemos percibir. No sabemos cómo se las arregla para que sintamos placer fuera de él (por ejemplo, en la espalda cuando nos la acarician), pero así es, incluso cuando sabemos que la espalda, los genitales, la boca o cualquier otra parte del cuerpo, por sí mismas, no son capaces de sentir placer.

Los lugares cerebrales del placer

Para que sintamos placer tienen que activarse determinadas áreas del cerebro que, de un modo u otro, están conectadas con las partes del cuerpo donde lo sentimos. La técnica de la *resonancia magnética funcional* (RMF) es una especie de radiografía inocua que nos proporciona imágenes visuales de las áreas del cerebro que están activas cuando, por ejemplo, sentimos un determinado placer o algún tipo de bienestar generalizado. Gracias a esa técnica hoy sabemos que son muchos los lugares del cerebro que hacen posible el placer y que pueden estar tanto en la corteza cerebral, la parte más voluminosa y visible de este, como bajo ella, en las regiones subcorticales más profundas del mismo. Entre las áreas cerebrales más relacionadas con el placer podemos citar la corteza prefrontal,

la orbitofrontal, la insular y la cingulada, y como regiones subcorticales, entre otras, el *núcleo accumbens*, el núcleo pálido ventral y la *amígdala*.

Algunos trabajos han puesto también de manifiesto áreas del cerebro relacionadas con placeres específicos. El que experimentamos, por ejemplo, al tener un orgasmo, saborear una buena comida, consumir ciertas drogas u oír la música que más nos gusta está especialmente relacionado con la activación de la *corteza orbitofrontal*, que se sitúa por encima de las órbitas oculares y es una de las regiones más evolucionadas del cerebro humano. La *corteza insular*, una región del lóbulo temporal, también parece muy implicada en los sentimientos y las manifestaciones subjetivas de placer, pero otras regiones de la corteza cerebral, como la prefrontal, parecen más relacionadas con controlar el placer o predecir su valor gratificante que con el placer mismo. La concha o parte medial del núcleo accumbens, un núcleo de la base del cerebro, contribuye especialmente al impacto hedónico de los placeres sensoriales, como relamerse por el gusto dulce. No obstante, aunque solemos sentir cada tipo de placer de manera específica y diferente a los demás, son muchas las áreas o estructuras del cerebro que se activan para todos y cada uno de los distintos placeres que experimentamos.

Otras regiones del cerebro, incluyendo algunas de las anteriormente mencionadas, procesan aspectos particulares del placer, como su cantidad, probabilidad, valor subjetivo, utilidad formal y económica y riesgo que puede conllevar, etc., siendo útiles para el aprendizaje y la toma de decisiones.

A pesar de desempeñar un papel en el placer, la corteza cerebral no resulta exclusiva para crear los sentimientos placenteros, pues incluso los pacientes con tumores o daño cerebral en amplias regiones corticales continúan teniendo muchos sentimientos hedónicos. Lo mismo se ha comprobado en casos como los de pacientes con lobotomías o de niños con hidrocefalia, pues ninguno de ellos deja de sentir muchos tipos de placer. De hecho, ni las lesiones de la corteza prefrontal o de estructuras subcorticales como el núcleo accumbens en humanos impiden la función hedónica primaria, aunque su actividad pueda modularla. Parece entonces que la capacidad de generar placer está muy distribuida por

diferentes regiones y estructuras del cerebro y que no hay muchas que resulten imprescindibles para ello. Todo indica que el placer se puede generar en varias partes del cerebro y posiblemente es mayor cualitativa y cuantitativamente cuantas más intervienen en su génesis.

La experiencia del placer es particularmente compleja cuando se trata de placeres de nivel superior, como los que producen la contemplación de una obra de arte, una historia sentimental o un descubrimiento científico, casos en los que, además de las redes neuronales del cerebro involucradas en el placer básico, están también implicadas las que atribuyen significados a esas particulares y complejas situaciones o historias. En cualquier caso, y conocidas las principales regiones cerebrales que generan placer, lo que procede ahora es preguntarnos qué y cómo activa esas regiones.

La química del placer

Hace tiempo que sabemos que en cualquier circunstancia que implique placer (sea de manera natural, como al ingerir una comida apetitosa, o de manera artificial, como cuando se estimula eléctricamente el cerebro o se consume una droga adictiva) se libera el *neurotransmisor dopamina* en núcleos de la base del cerebro llamados «estriados» por su aspecto. Esa dopamina procede de un conjunto de neuronas del *área tegmental ventral* (ATV) y la sustancia negra, dos regiones del mesencéfalo, la parte superior del *tronco del encéfalo*.

El núcleo accumbens es uno de los más importantes de los estriados. Ese circuito, que va desde el ATV a los núcleos estriados, constituye el *sistema mesolímbico dopaminérgico* y, durante bastante tiempo, se ha creído que era el responsable de la generación del placer, pues es precisamente en las proyecciones de sus neuronas donde suelen implantarse los electrodos para conseguir la autoestimulación eléctrica intracraneal que parece gustar tanto a las ratas. Durante algún tiempo, pues, la dopamina fue considerada el neurotransmisor o sustancia química de la recompensa y el placer en el cerebro.

Sin embargo, nuevos experimentos nos han enseñado que eso no

es cierto. Es verdad que, cuando la rata presiona al inicio la palanca para estimular eléctricamente su cerebro, las neuronas del ATV liberan dopamina en el núcleo accumbens. Eso es lo que hizo sospechar que esa dopamina allí liberada era la causante del placer que supuestamente siente la rata al estimularse. Pero la rata sigue presionando la palanca y estimulando con electricidad su cerebro incluso cuando, al cabo de un rato, la dopamina deja de liberarse como lo hacía inicialmente en el núcleo accumbens. Más aún, si se reduce la dopamina del cerebro de la rata inyectándole una sustancia que la inhabilita, como la 6-hidroxidopamina, su capacidad de sentir placer no parece desvanecerse, pues siguen intactas sus reacciones al gusto dulce.

Los pacientes con la *enfermedad de Parkinson*, que también tienen escasez de dopamina en su cerebro, tampoco pierden las reacciones normales de placer ante el dulce. Igualmente se ha comprobado que el consumo de una droga como la cocaína sigue siendo placentero para los adictos incluso cuando se reduce la dopamina cerebral con fármacos. Como consecuencia de todas esas observaciones de laboratorio y clínicas, la hipótesis que relaciona la dopamina con el placer, propuesta inicialmente por el neurocientífico Roy Wise, ha sido cuestionada por él mismo.

Lo que ahora creemos es que la dopamina liberada en el sistema mesolímbico dopaminérgico, más que causar directamente placer, lo que hace es aumentar el deseo de sentirlo, y este último promueve la conducta para conseguirlo. La dopamina, dicho de otro modo, incrementa los componentes motivacionales del refuerzo, su valor incentivo, y produce deseo sin causar gusto ni tener un verdadero impacto hedónico. Es así porque, en contra de lo que pudiera esperarse a partir de la vieja hipótesis, la estimulación directa con dopamina en el núcleo accumbens cerebral tampoco parece causar placer, pues no aumenta las reacciones de las ratas al gusto dulce, pero sí parece incrementar su deseo, su motivación por ese refuerzo.

Más aún, en experimentos con animales se ha observado que el tratamiento con fármacos que impiden los efectos de la dopamina no reduce las expresiones placenteras de gusto, como tampoco lo hace la destrucción de las neuronas del sistema mesolímbico dopaminérgico. Igualmente, las personas con la enfermedad de

Parkinson tratadas con fármacos o sustancias que aumentan la dopamina cerebral, como la
L-Dopa,
o que reproducen los efectos de la dopamina, como los llamados agonistas dopaminérgicos, no muestran tampoco aumentos en sus reacciones subjetivas de placer. Lo que sí exhiben es una motivación compulsiva, es decir, un incremento del deseo sin aumento del gusto, por actividades como juegos, *hobbies*, compras, pornografía, internet en general, drogas adictivas, toma de medicación, etc., incluso cuando en muchos de esos casos no se observa un placer intenso de las personas que pudiera justificar ese comportamiento.

El impacto motivador de la dopamina se refleja de manera muy especial en la incontinencia que todos hemos experimentado a la hora de seguir comiendo una vez que hemos picado algo que sabe muy bien en una celebración. Lo que hace el abrir boca con un canapé o una patata frita, más que despertar el apetito, es incrementar el deseo de repetir la ingesta para seguir disfrutando de esa comida. Ese parece el papel más relevante de la dopamina, pues más que incrementar el impacto hedónico, lo que aumenta es el valor incentivo del placer, el deseo, la motivación por sentirlo, haciendo más intensa y frecuente la conducta en curso que lo busca.

Cada vez que sentimos placer se activa el sistema mesolímbico dopaminérgico del cerebro. Pero la dopamina que entonces libera ese sistema en el núcleo accumbens no parece ser la responsable directa del placer, pues lo que hace es inducir el deseo y la motivación para conseguirlo.

Pero si la dopamina no es el neurotransmisor del placer, ¿cuál lo es?

Dicho de otro modo, ¿qué sustancia química activa las regiones cerebrales que hacen posible el placer? Todas las sospechas recaen en las *encefalinas* y las *endorfinas*, también denominadas *opiáceos endógenos*, pues son sustancias producidas y ubicuas en gran parte

del cerebro, cuya función natural genera placer del mismo modo que lo hacen la morfina y otras sustancias derivadas del opio cuando las consumen animales y humanos. Es decir, las encefalinas y endorfinas facilitan la activación de las estructuras cerebrales generadoras de las percepciones placenteras. Su estimulación artificial mediante la inyección de sustancias que reproducen sus efectos, los llamados *agonistas opiáceos*, en regiones específicas del cerebro, como el núcleo accumbens, incrementan, y llegan incluso a doblar, el impacto hedónico del dulce de la sacarosa, medido por las reacciones de las ratas a su gusto cuando la consumen.

También sabemos que la dopamina no afecta a la respuesta de placer al consumir, por ejemplo, algo dulce, pero sí lo hacen drogas que impiden el efecto de *sustancias opiáceas* como la morfina. Además, se ha comprobado que las ratas, cuando tienen la oportunidad de elegir entre diferentes lugares de la misma jaula, prefieren ir a aquel donde generalmente reciben microinyecciones de drogas que reproducen los efectos de las encefalinas y endorfinas. Es lo que en psicología se conoce como «condicionamiento» o «aprendizaje de preferencia de un lugar». También la anandamida, la sustancia natural del cerebro a la que suplanta el cannabis cuando este se consume, tiene efectos potenciadores del placer si se inyecta en el núcleo accumbens.

En este contexto resulta especialmente relevante el trabajo de Amadeo Puerto Salgado, catedrático de Psicobiología de la Universidad de Granada y uno de los principales investigadores de nuestro país sobre sistemas motivacionales del cerebro. Entre las muchas y relevantes aportaciones que nos ha dejado, él y sus colaboradores han puesto de manifiesto un sistema de recompensa de actuación rápida que parte de la estimulación del nervio vago y continúa en estructuras cerebrales como el *núcleo del tracto solitario* (NTS) o el *núcleo parabraquial lateral* (NPBl). Es un sistema que, a diferencia del mesolímbico, no es de naturaleza dopaminérgica, sino opiácea. Los trabajos con roedores han demostrado que a través de este eje actúan reforzadores naturales como la comida o el agua, aunque podría ser también un sistema implicado en la adicción a las drogas.

Cuando comemos algo apetitoso o nos acarician la espalda se liberan en el cerebro sustancias como las encefalinas y endorfinas, que contribuyen poderosamente a la activación de las estructuras corticales y subcorticales que generan el placer. La dopamina (que, al igual que las encefalinas y endorfinas, se libera al mismo tiempo en el núcleo accumbens y otros núcleos estriados del cerebro) incrementa a la vez el deseo y la conducta de seguir comiendo o de que nos acaricien la espalda para continuar sintiendo ese placer. También hace crecer, sobre todo, el deseo de seguir buscándolo. El título de este libro, *Deseo y placer*, refleja la doble experiencia motivacional que determinan esos diferentes mecanismos cerebrales concatenados.

La dopamina señala también acontecimientos inesperados

Pero el papel que desempeña la dopamina en el cerebro es todavía más complejo, pues ahora tenemos claro que se libera en el sistema mesolímbico dopaminérgico y en otros lugares del cerebro no solo cuando sentimos placer, sino también y sobre todo cuando al sujeto, sea la rata o una persona, le ocurre algo inesperado, es decir, ante un imprevisto. Ocurre, por ejemplo, cuando la rata, al presionar la palanca, recibe un placer que no esperaba, o si a una persona que está tomando tranquilamente café en un bar le sorprende la inesperada y repentina aparición de un querido amigo, o también cuando esa misma persona espera un 6 en la evaluación de un examen y se encuentra con un 10, o si en un restaurante le sorprende el agradable sabor de una comida que nunca antes había probado.

La diferencia entre lo que esperamos, o no esperamos, y lo que en realidad acontece se llama *error de predicción* y es lo que hace que las neuronas del sistema mesolímbico liberen de repente, es decir, de forma fásica, una cantidad de dopamina que es directamente proporcional a la magnitud de ese error, a la diferencia entre lo que esperábamos que pasara y lo que en realidad sucede. Cuanto mayor es la sorpresa, mayor es la dopamina liberada, y esta última, además de aumentar como hemos dicho la

motivación incentiva del sujeto, también facilita y refuerza las conexiones entre las neuronas que asocian la conducta emitida y el placer o refuerzo a que da lugar.

En el caso de la autoestimulación eléctrica intracraneal, es posible que cuando las ratas empiezan a autoestimularse les sorprenda un placer que, al cabo de un rato, aunque sigue gustándoles, ya no supone una novedad y por eso se reduce la liberación instantánea, es decir, fásica, de dopamina tras cada presión de la palanca. No obstante, posiblemente se mantiene una liberación más débil pero continuada, es decir, tónica, que contribuye al mantenimiento del deseo y a la motivación para seguir presionando la palanca. Cosas parecidas parecen ocurrir también en el cerebro humano cuando recibimos un placer continuado.

Cuando, como consecuencia de estar en un lugar concreto o de comportarnos de un modo determinado, ocurre algo inesperado, el sistema mesolímbico libera dopamina en el núcleo accumbens. Esta sustancia sirve al mismo tiempo para que el cerebro registre con fuerza la memoria de lo ocurrido y también para que si esto es placentero nos sintamos motivados a intentar que se repita. Puede hacer, por ejemplo, que el placer que sentimos cuando nos sorprende el sabor de una exquisita comida quede asociado a los estímulos ambientales presentes, es decir, a todo lo que rodea a esa comida y su presentación: el restaurante, los camareros, etc. Esto hace que se conviertan en predictores futuros del placer y, por tanto, en estímulos condicionados que cuando vuelvan a estar presentes incitarán a repetir la conducta para obtenerlo.

UNA SÍNTESIS: EL SISTEMA MOTIVACIONAL DE LA DOPAMINA

Los resultados de los nuevos experimentos de laboratorio y las observaciones clínicas que hemos comentado han llevado a investigadores como el propio Roy Wise, proponente original de la hipótesis dopaminérgica del placer, y a otros, como Nora Volkow y

Ruben Baler, a establecer y desarrollar con más detalle esa nueva y diferente hipótesis según la cual la dopamina, más que producir placer, motiva a buscarlo.

El *sistema motivacional de la dopamina* que proponen esos investigadores tendría dos importantes funciones. Una sería movilizar al sujeto hacia la consecución de los refuerzos y el placer, es decir, aumentar el incentivo, la motivación y las ganas de buscarlos. La otra sería sensibilizar al sujeto con respecto a los predictores ambientales de esos refuerzos. Es como decir que gracias a la dopamina no solo identificamos más y mejor dónde puede haber placer, sino que además ese neurotransmisor nos empuja a hacer lo necesario para conseguirlo. A efectos prácticos, hablar del sistema motivacional de la dopamina viene a ser lo mismo que hacerlo del sistema mesolímbico dopaminérgico y sus efectos.

En apoyo de esta hipótesis, los resultados experimentales con roedores indican que cuando se bloquea con fármacos el sistema mesolímbico dopaminérgico, pero no otros sistemas de otras sustancias cerebrales, los animales dejan de responder al refuerzo. Es decir, los ratones con un déficit de dopamina muestran una pérdida total de motivación a la hora de realizar conductas que lleven a conseguir algún tipo de refuerzo, incluso la comida, y solo la restauración de los niveles de dopamina en las zonas, como el núcleo accumbens, donde normalmente se libera hace que vuelvan a recuperar la motivación y la conducta de comer. En las personas, las áreas cerebrales que han sido relacionadas con las pérdidas de motivación tras accidentes o lesiones cerebrales coinciden a grandes rasgos con las anteriormente mencionadas y generadoras o relacionadas con el placer, como el núcleo accumbens o las cortezas prefrontal y orbitofrontal.

La dopamina es, por tanto, un neurotransmisor que nos motiva a conseguir el placer donde sintamos que puede haberlo y la investigación futura nos acabará indicando hasta qué punto este sistema es el más importante a la hora de conservar los deseos que mantienen e incrementan las ganas de vivir de las personas. Nos dirá también si la pérdida de esas ganas que se produce en las enfermedades o que padecen los mayores tiene que ver con las pérdidas de dopamina o con disfunciones en el sistema

motivacional que determina. Quizá no es exagerado empezar a pensar que la dopamina es una de las sustancias cerebrales más implicadas en mantener las ganas de vivir en todas las épocas de la vida.

El cerebro, no obstante, es un sistema funcional, lo que significa que ninguna sustancia en solitario, como la dopamina u otras, es enteramente responsable de comportamientos complejos como los que resultan de las motivaciones que podemos tener. Como veremos a continuación, son muchos los factores metabólicos, homeostáticos y no homeostáticos, que influencian el sistema motivacional de la dopamina y son especialmente relevantes en las conductas de ingesta de alimento y en la adicción a las drogas.

LAS DROGAS Y EL POTENCIAL ADICTIVO DEL PLACER

Muchos placeres actuales tienen un alto potencial adictivo: comidas muy gustosas, el juego, el deporte, las redes sociales de internet, la pornografía, los teléfonos e internet en general. Por supuesto, también lo poseen una buena cantidad de sustancias exógenas al organismo como la nicotina, el alcohol, la marihuana, la cocaína, las anfetaminas, los opiáceos, etc.

La repetida activación de muchos de esos placeres, particularmente el que proporcionan las drogas, genera tolerancia y dependencia, un estado somático y mental en el que se requiere incrementar progresivamente la dosis consumida del producto para mantener sus efectos. Además, la abrupta interrupción del consumo, es decir, la abstinencia de la droga, altera la homeostasis corporal, lo que se manifiesta en un conjunto de síntomas del sistema nervioso autónomo, vulgarmente conocidos como «el mono». Estos síntomas pueden incluir: alteraciones en la regulación de la temperatura corporal, como escalofríos y sudores; trastornos gastrointestinales, como retortijones y diarreas; irritabilidad y nerviosismo; alteraciones del sueño; pérdida de motivación por reforzadores naturales, etc., Todos estos efectos suponen un malestar generalizado, una alteración del sistema sensorial interoceptivo, el responsable del bienestar básico del organismo.

En el caso de determinadas drogas, como el alcohol o los

opiáceos, el cuadro de esas alteraciones puede llegar a ser muy intenso y dramático. Pero el malestar siempre puede reducirse recurriendo de nuevo al consumo de la droga, lo que puede acabar potenciando el comportamiento adictivo, aunque, como se ha podido comprobar, la adicción puede darse también incluso antes de que se desarrolle la dependencia.

Qué es la adicción

Definir la adicción no resulta fácil, pues hasta los mismos investigadores especialistas en el tema no se ponen de acuerdo en ello. Roy Wise, a quien ya hemos citado en relación con la dopamina, asume una definición básicamente conductual. La mayoría de las drogas que consideramos adictivas activan el sistema motivacional de la dopamina, pues producen la liberación de ese neurotransmisor en las vías que van desde el ATV y la sustancia negra del mesencéfalo a los núcleos estriados del cerebro. Por eso, Wise atribuye la adicción a la intensa elevación de dopamina que resulta de la conducta de autoadministración de la droga. En consonancia con su propia teoría, esa elevación genera, en presencia de los estímulos asociados al consumo de la droga, un alto deseo y una motivación por obtener el placer que proporciona la droga al ser consumida, y por ello la conducta de búsqueda de ese placer se hace adictiva. Wise sostiene que, en el caso de las ratas, la adicción llega cuando el consumo de la droga se convierte en regular, predecible e ininterrumpido, excepto cuando eso no ocurre porque el animal está exhausto o se le restringe el consumo.

Alternativamente, otros expertos en la investigación de las drogas, como George Koob, creen que la adicción resulta de los cambios que ocurren en el cerebro y el cuerpo del consumidor, precisamente para adaptar su homeostasis a la presencia de la droga. Un proceso, en definitiva, de neuroadaptación a la droga. Su hipótesis sostiene que el consumo reiterado de la droga disminuye los mecanismos neuronales que la hacen placentera y activa también aquellos que tratan de evitar el malestar que sobreviene cuando se deja de consumir.

Para Koob, el adicto es más sensible a las consecuencias

posteriores al consumo de la droga que a los estímulos previos a este, los que indican al sujeto su disponibilidad. De ese modo, la droga funcionaría en el adicto como una automedicación para evitar los efectos indeseables que acaba generando su dependencia. Wise rechaza esta hipótesis alegando que los alcohólicos, por ejemplo, no dejan de beber ni siquiera cuando desaparecen esos efectos indeseables. El adicto, por tanto, no bebe solo para evitar el malestar de la abstinencia, sino que lo hace por algo más.

Wise también dice que el principal estímulo que despierta el ansia por consumir la droga no es tanto el tiempo que, por ejemplo, el fumador adicto lleva sin consumirla como el que falta para volver a disponer de un nuevo cigarrillo. La concepción de la adicción de Wise, como vemos, pone más el acento en los estímulos asociados a la disponibilidad de la droga que en las consecuencias de su consumo, las cuales, por otro lado, solo se dan a veces tras una larga historia de consumo, como en el caso de la nicotina y el alcohol.

Hormonas, dopamina y drogas adictivas

Las mismas hormonas que controlan la homeostasis energética, es decir, el hambre y la ingesta de alimentos, afectan al sistema motivacional de la dopamina y, de ese modo, influyen también en la sensibilidad de los animales o las personas hacia las drogas adictivas. Así, la leptina, una hormona producida en el tejido adiposo que, como veremos más adelante, inhibe el hambre y la ingesta de comida, reduce también los efectos reforzantes y placenteros de drogas como la cocaína. Contrariamente, la grelina, una hormona que se sintetiza en el estómago e incrementa el apetito y la ingesta de comida, aumenta el efecto reforzante de las drogas adictivas en los roedores. Quizá por eso los altos niveles de grelina que se observan en las personas que dejan de fumar han sido asociados, además de a engordar, a un alto riesgo de recaídas en la adicción a la nicotina.

Al actuar sobre el sistema motivacional de la dopamina, las

hormonas producidas en diferentes glándulas y tejidos del organismo pueden facilitar no solo la regulación de la motivación homeostática, modificando, por ejemplo, el hambre o la sed, sino también facilitando la regulación de la motivación incentiva; es decir, pueden influir también sobre el deseo de los sujetos emitiendo las conductas reforzantes conducentes a recuperar los equilibrios metabólicos cuando eso sea necesario. Del mismo modo, el efecto adictivo de las drogas puede verse también influenciado, como acabamos de ver, por los cambios en la motivación conductual y el placer que las hormonas pueden producir actuando sobre el sistema motivacional de la dopamina.

2

El sueño y la vigilia

El sueño es un arte poético involuntario.

IMMANUEL KANT
(1724-1804)
Filósofo alemán

El sueño es uno de los fenómenos biológicos más fascinantes que ha creado la naturaleza. Se nos impone con fuerza al menos una vez al día y hace que pasemos casi un tercio de la vida durmiendo. Es una de las motivaciones homeostáticas más poderosas y consistentes que tenemos los humanos y muchas especies animales. La homeostasis sueño/vigilia se mantiene por la generación de una necesidad de sueño que se acumula y crece durante la vigilia diaria, se hace imperiosa al anochecer y se disipa cuando dormimos. Como las demás motivaciones, el dormir se acompaña de un fuerte componente de placer que lo hace deseable.

La naturaleza biológica nos invita a dormir de ese modo, suscitando que deseemos hacerlo cuando estamos cansados y nos entra sueño. Mientras dormimos, pasan cosas importantes en nuestro cerebro, pues el sueño mantiene en forma muchas de las funciones fisiológicas del cuerpo y la mente. El sueño es, como tendremos ocasión de justificar más adelante, un requisito ineludible para mantener la salud general del organismo.

La fascinación del sueño tiene mucho que ver con el soñar, con ese mundo virtual, bizarro y exótico, que nos transporta casi cada noche con la imaginación al corazón de nuestros más secretos e

íntimos deseos, fantasías y temores. Un mundo sin fronteras, donde la creatividad no tiene límites y donde nuestra experiencia vital supera a lo imaginable. Un mundo donde la mente consciente humana despliega todo el potencial que puede acumularse en la actividad de los 80 000 millones de células nerviosas del cerebro humano.

Infinidad de relatos de la historia del hombre hacen referencia directa o indirecta a los sueños, a sus contenidos y a sus posibles significados o valor predictivo. En la antigüedad ilustra esto en el Génesis el esclavo israelita José al interpretar los sueños del faraón: siete vacas gordas predictivas de siete años de prosperidad y abundancia en las cosechas y siete vacas flacas predictivas de siete años de inundaciones, malas cosechas y hambruna. En la edad moderna, los sueños proféticos y fatalistas de la madrileña Lucrecia de León adquirieron connotación social y política, pues no eran sueños solitarios o contemplativos, o arrobos delirantes como los de tantas monjas de su tiempo. Eran predicciones en las que se jugaba con hombres y personajes reales, a partir de experiencias si no vividas, sí posibles, entre ellos la obsesión contra el rey Felipe II, al que llegó a acusarse de la muerte de sus cuatro esposas, de su hijo y del fracaso político de la monarquía.

Pero no hay que ir tan lejos en la historia para ver la importancia que se ha dado a las ensoñaciones. No hace mucho que el neurólogo austríaco Sigmund Freud creyó ver en ellas las profundidades de la mente humana y apeló a su interpretación como un modo terapéutico para curar las enfermedades del alma. Hoy, todo lo que tiene que ver con el sueño y los sueños podemos verlo bajo un prisma muy diferente, el de la ciencia del cerebro.

Características y fases del sueño

Cuando dormimos solemos permanecer acostados y con los ojos cerrados, pero lo que determina con certeza que una persona duerma es el cambio en la actividad eléctrica de su cerebro, algo que podemos detectar colocando electrodos en diversas regiones de su cuero cabelludo. El *electroencefalograma* (EEG) es una técnica que nos informa de la actividad eléctrica global y continua de las

neuronas en diferentes partes del cerebro, lo que ha permitido identificar diversas fases y tipos de sueño. A esa identificación contribuye también el *electromiograma* (EMG), que es un registro distinto que nos permite saber si los músculos estriados de diferentes partes del cuerpo están contraídos o relajados durante el sueño.

Cuando estamos despiertos y con los ojos cerrados, las ondas del EEG son rápidas, es decir, de alta frecuencia (de 8 a 12 hercios) y baja amplitud, algo que los técnicos denominan «EEG desincronizado». Cuando empezamos a dormirnos, esas ondas se van enlenteciendo progresivamente y pasan por varias fases (de la I a la IV) en las que son cada vez de menor frecuencia y mayor amplitud, algo que los técnicos denominan *EEG sincronizado*. En las fases III y IV el sueño es muy profundo, con dominio de las frecuencias de EEG theta (de 4 a 7 hercios) y delta (de 0 a 4 hercios); la frecuencia respiratoria de la persona es también lenta y su actividad muscular (EMG) es de cierta relajación en comparación con la del estado de vigilia. A las fases o estadios III y IV del sueño se las llama generalmente «sueño de ondas lentas» (SOL).

A principios de la década de los cincuenta y durante los siguientes años, una serie de investigadores, entre los que estaban Eugene Aserinsky, Nataniel Kleitman, William Dement y Michel Jouvet, se sorprendieron al descubrir, primero en niños pequeños y después en animales como los gatos, que cuando llevamos un rato durmiendo las ondas lentas y sincronizadas del sueño cambian repentinamente y vuelven a presentar un EEG desincronizado, de ondas rápidas, muy parecidas a las de la vigilia. Pudiera parecer entonces que el individuo se ha despertado, pero el EMG señala al mismo tiempo atonía muscular, es decir, la musculatura estriada del sujeto está muy relajada, algo que resulta incompatible con estar despierto.

A ese tipo de sueño de EEG desincronizado y atonía muscular, que ocupa alrededor del 25 % del total del sueño de la noche, los investigadores lo han denominado *sueño REM*, según el acrónimo inglés de *rapid eye movements* («movimientos oculares rápidos»), pues estos movimientos a un lado y otro, como sucede cuando vemos un partido de tenis desde la línea media de la pista, son otra de las características que se observan en los sujetos durante este

tipo de sueño. Otras denominaciones para el mismo son «sueño rápido», por su EEG desincronizado, y también *sueño paradójico*, que apela a la paradoja de que durante el sueño REM el cerebro está tan activo como cuando estamos despiertos pero el cuerpo está profundamente relajado, algo que no ocurre durante la vigilia.

Desde su descubrimiento el sueño REM ha sido muy estudiado por los científicos y ahora sabemos que, además de las ondas rápidas, la atonía muscular y los movimientos rápidos de los ojos, ese tipo de sueño se acompaña también en humanos y otros mamíferos de frecuentes ondas theta (de 4 a 7 hercios) en el *hipocampo*, una estructura del cerebro relacionada con la formación de la memoria, y de ondas PGO, que son unas ondas que se dan en otras partes del cerebro, concretamente en la protuberancia, los cuerpos geniculados del tálamo y la corteza occipital.

Durante el sueño REM se observan también en el individuo una frecuencia respiratoria y una tasa cardíaca irregulares, repetidas erecciones del pene en el hombre y cierta congestión del clítoris en la mujer, aunque nada de ello parece relacionado con posibles sueños eróticos. Anecdóticamente, las erecciones del pene durante el sueño son la base de un supuesto diagnóstico de la impotencia sexual en el hombre: si este, antes de acostarse, anilla su pene con una cinta de papel ligero, como la vitola de un puro, podrá deducir que su disfunción es psicosomática y fácilmente curable en el caso de que la cinta aparezca rota por la mañana, lo que indica que no ha perdido la capacidad eréctil de su pene, al menos durante la noche.

Otra característica especial del sueño REM es su persistencia. Si lo impedimos selectivamente despertando al sujeto cuando el EEG indica su presencia, se produce un efecto rebote, pues al volver a dormir con libertad se incrementa en el sujeto la producción de ese tipo de sueño, como si tratase de recuperar el sueño REM impedido, aunque la cantidad total perdida por la privación nunca se recupera del todo. Esta propensión parece indicarnos una necesidad importante de este tipo de sueño.

Aunque las ensoñaciones se han asociado sobre todo a los períodos de REM, ahora sabemos que también podemos soñar durante el SOL, es decir, durante las fases III y IV de sueño

sincronizado, quizá con ensoñaciones percibidas como menos realistas y más imaginativas que durante el REM. Una sugerencia lógica es que la atonía muscular es una especie de paralización del cuerpo para prevenir la representación fáctica de los sueños durante el REM, un impedimento, en definitiva, de episodios de sonambulismo. Si es así, la falta de atonía muscular durante el SOL quizá genere mayores dosis de sonambulismo que durante el REM.

Sueños lúcidos

Un tipo especial de ensoñaciones son los llamados «sueños lúcidos», que son aquellos en los que tenemos la impresión subjetiva y aparentemente consciente de conservar un cierto control sobre sus contenidos y desarrollo. Al darnos cuenta de que soñamos y estamos en medio de ensoñaciones, supuestamente y hasta cierto punto podemos dar curso a nuestros deseos y evitar lo inconveniente. La mayoría de las personas experimentan alguna vez este tipo de sueños y existen procedimientos relativamente sencillos e inocuos para inducirlos. Uno de ellos consiste en preguntarse frecuentemente durante el día: ¿es verdad lo que estoy viviendo ahora o lo estoy soñando? Ese comportamiento genera una inercia mental que puede llevar a que nos hagamos también la misma pregunta durante las ensoñaciones de la noche, lo que puede originar nuestra penetración lúcida en el sueño y cierto control sobre su desarrollo. Inténtelo, lector, a ver si lo consigue.

Cuándo y cuánto dormimos (ontogénesis y filogénesis del sueño)

El sueño en las personas

Dormimos mucho en la infancia y la adolescencia, pero perdemos capacidad de sueño cuando nos hacemos mayores. La cantidad de sueño diaria en los humanos disminuye progresivamente a lo largo de la vida. Los bebés son quienes más horas duermen, unas 16 de las 24 horas del día, la mitad de ellas en REM. Los adolescentes

duermen un mínimo de 8 horas y los ancianos son quienes menos horas dedican al sueño, unas 6 horas diarias a los
60-70
años, casi todas en
no-REM.

Durante las 8 horas de sueño de cada noche se suceden alternándose varios períodos de sueño sincronizado, es decir de SOL, y de REM. El SOL casi siempre precede al REM, salvo en situaciones patológicas, como la narcolepsia, una enfermedad caracterizada por la irrupción brusca del sueño durante la vigilia. Unos cuatro períodos de REM de duración progresivamente mayor, de entre 10 y 15 minutos, tienen lugar cada noche en los adultos. Cuando nos despiertan durante el REM, como cuando suena el despertador por la mañana, solemos recordar lo que estábamos soñando, pero esto no es tan frecuente cuando nos despiertan durante el sueño
no-REM.

No obstante, y como tendremos ocasión de explicar más adelante con detalle, hay muchas diferencias individuales y son muchos los factores de salud general, emocionales y ambientales que pueden determinar la cantidad de sueño diaria de una persona.

El sueño en los animales

Aunque no todas las especies animales presentan estados de sueño como los humanos, en los invertebrados y animales inferiores en general siempre se observan períodos temporales de relajación e inactividad conductual y cerebral que podríamos considerar como un principio evolutivo conducente al elaborado SOL de los mamíferos. La duración total del sueño varía entre especies, desde dos hasta veinte horas diarias. Los murciélagos duermen el 80 % del tiempo, las ratas y los gatos el 60 %, los chimpancés el 45 % y las vacas el 15 %.

Algunos peces no descansan nada durante el apareamiento o el cuidado y la eclosión de sus huevos. Los animales herbívoros, como los caballos, las jirafas y los elefantes, al igual que las vacas, duermen poco, menos de una hora diaria, quizá porque su tipo de

alimentación, poco energética, requiere mucho tiempo de vigilia para el forrajeo. De hecho, se ha observado una interesante correlación entre la duración del SOL y el peso corporal de cada especie. Los elefantes pueden pasar días sin dormir, como también las aves cuando migran o vuelan por encima del mar. Los animales carnívoros, como los leones, son los que más horas duermen, pues su alimentación es muy energética y les permite hacerlo.

En cuanto al sueño REM, se ha identificado especialmente en mamíferos terrestres y también en reptiles, como la iguana, e incluso en algunos invertebrados acuáticos como la sepia, lo que sugiere que es también un estado importante para la supervivencia y la salud que ha conservado la evolución a lo largo del reino animal. Los mamíferos que nacen con poco desarrollo cerebral, incluidos los humanos, pasan la mayoría de su etapa de bebés en sueño REM, un tiempo que disminuye con la maduración de su cerebro. Los osos o lobos marinos tienen sueño REM cuando duermen en tierra y raras veces cuando lo hacen en el mar. Hurones, ornitorrincos y gatos caseros pasan de 3 a 8 horas diarias en REM. Algunos animales muy inteligentes, como los elefantes, pasan muy poco tiempo, si alguno, en sueño REM, lo que pone en cuestión la sugerencia de asociar este tipo de sueño a la inteligencia. Monotremas como el erizo equidna no presentan nunca sueño REM y las ballenas muestran muy pocos signos del mismo. Nada parecido al sueño REM se ha observado alguna vez en gusanos planos (nematodos) o insectos.

Tampoco se ha hallado una relación significativa entre la duración total del sueño de una especie y el tamaño de su cerebro o la proporción peso cerebral/peso corporal, ni entre esa misma duración y la capacidad de aprendizaje o la inteligencia de las diferentes especies. Una interesante observación es que el tiempo entre períodos de sueño REM aumenta con el tamaño del cerebro de cada especie, lo que sugiere que los animales pequeños necesitan que las etapas de este tipo de sueño sean más frecuentes que en los animales mayores. Así, en los ratones el sueño REM ocurre cada 10 o 15 minutos y en los humanos entre 90 o 120 minutos.

Muchos de los datos que acabamos de mencionar y otros similares son especialmente útiles, como veremos en un apartado posterior, como justificantes o detractores de las diversas teorías

que se han propuesto para explicar la función del sueño en general o la de sus diferentes tipos, el SOL o el REM, en particular.

Cómo el cerebro hace posible la vigilia y el sueño

Un razonamiento simple podría considerar que cuando el cerebro está activo permanecemos despiertos y cuando se desactiva nos dormimos. La metáfora del acelerador del coche se acoplaría a ese razonamiento: lo pisamos para estar despiertos, mientras que levantamos el pie para dormir. La vigilia sería un proceso activo y el sueño, uno pasivo. Pero no es eso lo que ciertamente ocurre, pues ambos, vigilia y sueño, son procesos cerebrales muy activos. En realidad, es como si en el cerebro hubiera dos aceleradores, uno para estar despiertos y otro para activar y mantener el sueño.

Los neurocientíficos hemos explorado los mecanismos cerebrales de la vigilia y el sueño utilizando numerosas técnicas, como la mencionada electroencefalografía, las lesiones y la estimulación eléctrica de las estructuras cerebrales. Pero son las más recientes y sofisticadas, como la *optogenética*, las que nos han permitido desvelar con precisión los secretos cerebrales implicados en dichos procesos. La optogenética es una técnica que permite marcar con alta precisión y permanentemente las neuronas específicas del cerebro implicadas en un proceso mental, como, por ejemplo, un estado de sueño o de hambre, y activarlas después a voluntad mediante rayos láser sin afectar a más partes del cerebro que las deseadas. Gracias a esa y a otras técnicas ahora sabemos que en los procesos de vigilia y sueño se implican numerosas estructuras del cerebro, incluyendo la corteza cerebral, el hipotálamo, el cerebro basal y el tronco del encéfalo.

La vigilia

Para que estemos despiertos tienen que encontrarse activas las neuronas de amplias regiones corticales y subcorticales del cerebro. De ello se encargan unas sustancias químicas, llamadas *neurotransmisores*, como la noradrenalina, la serotonina, la

dopamina y la histamina, todas ellas de la familia química de las monoaminas y que se fabrican en determinadas neuronas del tronco del encéfalo y el *hipotálamo*. Esas monoaminas son las sustancias químicas que generan la vigilia y nos mantienen despiertos.

El hecho de que diferentes monoaminas, y no una sola, estén implicadas en la vigilia hace que sean muchos y diferentes los estados de despertar y los grados de atención y concentración que podemos tener durante el día. Así, recién despertados por la mañana, nuestro grado de vigilia es muy diferente al que tenemos más tarde, cuando nos hemos duchado, hemos tomado un café y empezamos a razonar sobre las tareas de día. También es muy distinto al que tenemos cuando estamos concentrados en un asunto o una tarea física o mental particular.

Más concretamente, podemos decir que cada monoamina y el patrón de activación del conjunto de ellas pueden conferir propiedades singulares a cada estado particular de vigilia. Así, la noradrenalina promueve el despertar en situaciones estresantes o de alto interés, como las que implican recompensas, placeres o amenazas. La serotonina promueve la vigilia general y se encuentra también implicada en los estados de humor, recompensa y perseverancia, y en las respuestas a los estímulos llamativos. También lo está en la generación homeostática de la temperatura corporal. La dopamina también promueve la vigilia, especialmente, como era de esperar, en situaciones de alta motivación, como en presencia de comidas apetitosas o de parejas sexuales. Algo que no es nada extraño, teniendo en cuenta el importante papel de este neurotransmisor en la conducta motivada.

En el hipotálamo se sintetizan también la monoamina *histamina*, que promueve la vigilia activa, la locomoción y el movimiento cuando estamos despiertos, y las *orexinas* o *hipocretinas*, unas pequeñas proteínas del cerebro, es decir, *neuropéptidos*, que ayudan a mantenernos despiertos y atentos especialmente cuando los animales están estresados buscando recompensas o respondiendo a situaciones de motivación homeostática. El hambre, por ejemplo, activa esas neuronas para promover la búsqueda activa de alimento. Esto ocurre tanto en los animales como en las personas.

Por todo ello no es extraño que las personas con daño cerebral

en el hipotálamo puedan sufrir una grave somnolencia y dormir de 15 a 20 horas diarias, aparte de que cuando despiertan están apáticas y tienden a volver a dormirse tras un lapsus. También sabemos que la *narcolepsia*, una enfermedad que se caracteriza por inesperadas y abruptas pérdidas de vigilia y caída repentina en el sueño, se debe precisamente a una pérdida selectiva de las neuronas del hipotálamo que sintetizan orexinas. En la génesis de la vigilia también está muy implicada la región conocida como «cerebro basal», pues su estimulación produce vigilia y sus lesiones, ondas lentas e incluso estados de coma.

Podemos decir que los estados de vigilia resultan de la activación de un conjunto de neuronas del tronco del encéfalo y del hipotálamo. Metafóricamente, podemos imaginar los largos *axones* de todas esas neuronas hacia la corteza y otras regiones cerebrales como las varillas de un paraguas que se proyectan hacia su extensa tela para mantenerla abierta, es decir, para que sigamos despiertos. El patrón específico de activación global de esas variadas neuronas determina los diferentes estados mentales y conductuales, la cualidad específica y el grado de atención y concentración en que nos podemos encontrar en cada momento cuando estamos despiertos.

El sueño de ondas lentas (SOL)

No resulta difícil imaginar que, si tal como acabamos de explicar, la vigilia la originan un conjunto de monoaminas activadoras del cerebro, un modo de producir sueño consiste en desactivar a las neuronas que producen esas monoaminas. Sería como si desconectásemos el interruptor general para apagar todas las luces de la casa. Ciertamente, eso es lo que ocurre, pero el mecanismo que lo hace posible es, al igual que el de la propia vigilia, activo y complejo. Lo describimos a continuación.

Durante la vigilia diaria aumentan y se acumulan en el cerebro sustancias químicas promotoras del sueño, como las

prostaglandinas, las citoquinas y, sobre todo, la *adenosina*, la cual resulta, entre otras fuentes, del consumo de ATP, la molécula que constituye la principal fuente de energía del metabolismo corporal. De ese modo, podemos decir que a mayor esfuerzo y desgaste energético durante la vigilia diaria, mayor consumo de ATP, mayor cantidad de adenosina se acumula en el cerebro y más sueño nos va a entrar. Los astrocitos, uno de los tipos de células gliales del cerebro que acompañan a las neuronas, son también una fuente de adenosina.

La adenosina cerebral aumenta a lo largo de la vigilia como resultado del ejercicio físico y mental, y disminuye durante el sueño. Su especial poder para hacernos dormir lo confirman experimentos que demuestran que las infusiones en el cerebro de sustancias agonistas de la adenosina, es decir, promotoras de su mismo efecto, aumentan el sueño, mientras que las infusiones de sustancias antagonistas, es decir, inhibidoras de los efectos de la adenosina, como la cafeína, promueven la vigilia. Esa es una explicación de por qué el café nos ayuda a mantenernos despiertos.

Pero ¿cómo la adenosina y demás sustancias somnógenas nos hacen dormir?

El mecanismo principal por el que la adenosina y tal vez otras sustancias cerebrales promueven el sueño es indirecto, y consiste en activar las neuronas del *núcleo ventrolateral preóptico del hipotálamo* (VLPO, por su sigla en inglés *Ventrolateral Preoptic Nucleus*). Este núcleo, considerado como el centro neurálgico del cerebro para promover el sueño, contiene neuronas que sintetizan *galanina* y *GABA*, dos sustancias neurotransmisoras inhibitorias.

Cuando el VLPO es activado por la adenosina, sus neuronas descargan la galanina o el GABA en las neuronas promotoras de la vigilia desactivándolas. Aparece entonces el sueño, promovido, como vemos, de forma activa por una concatenación sucesiva de

sustancias químicas cerebrales: la adenosina activa las neuronas del VLPO y estas entonces desactivan las neuronas monoaminérgicas de la vigilia. Es como si cerrasen el paraguas que nos mantiene despiertos. Pero las neuronas del VLPO también están inervadas de manera retroactiva por las mismas neuronas monoaminérgicas que promueven la vigilia, lo que significa que los mecanismos promotores respectivamente de vigilia y sueño pueden modularse de forma recíproca.

¿Por qué no podemos dormir cuando estamos preocupados?

Recientemente, un grupo de investigadores encabezados por los especialistas del Instituto Internacional de Medicina del Sueño de la Universidad de Tsukuba, en Japón, ha observado en ratones que la activación selectiva, mediante optogenética, de ciertas neuronas del núcleo accumbens que, al igual que las del VLPO, se activan por la adenosina, induce fuertemente el sueño, mientras que la inhibición de esas mismas neuronas lo suprime. Y como la privación forzada de sueño no cambió la actividad de esas neuronas, pero sí lo hicieron diversos estímulos emocionales reduciendo el sueño, los investigadores han concluido que el núcleo accumbens media el efecto que tienen sobre el sueño los estímulos cognitivos y emocionales.

Sería, por tanto, un mecanismo que explica por qué no podemos dormir cuando estamos muy preocupados por algún asunto o eufóricos por haber recibido una buena noticia. Ese mismo mecanismo explicaría también la tendencia a dormirnos cuando estamos muy aburridos y desmotivados. Hay, por otro lado, datos que indican que la cafeína podría producir su efecto despertador y psicoestimulante bloqueando el efecto de la adenosina precisamente aquí, en el núcleo accumbens.

El sueño aparece cuando la acumulación de adenosina y otras sustancias en el cerebro activan al núcleo VLPO del hipotálamo, que, a su vez, mediante la galanina y el GABA desactiva las neuronas promotoras de la vigilia que están en el

tronco del encéfalo y el propio hipotálamo. La adenosina actúa también sobre el núcleo accumbens promoviendo el sueño, pero las situaciones emocionales de cierta intensidad inhiben ese efecto y nos impiden dormir.

El sueño REM

El mecanismo por el que el cerebro genera el sueño REM es aparentemente más complejo y difícil de precisar que el del sueño SOL o
no-REM.
Al principio se creyó que lo originaban una serie de neuronas del tronco del encéfalo, concretamente las de los *núcleos pedúnculo póntico tegmental* (PPT) y *laterodorsal tegmental* (LDT) de la *protuberancia* que fabrican el neurotransmisor acetilcolina, pues esas neuronas empiezan a activarse justo antes de iniciarse el sueño REM y continúan en este estado durante el mismo. Esa idea, además, la reforzaba el hecho de que cuando en el núcleo LDT de los gatos se inyecta carbacol, una sustancia que reproduce los efectos de la acetilcolina, se ponen a dormir largo rato en sueño REM. No obstante, hoy en día, gracias a nuevos hallazgos, creemos que esos núcleos, más que ejercer un rol central en la generación del sueño REM, son solo moduladores del mismo.

Ahora sabemos que el sueño REM lo originan las neuronas del *núcleo subcoeruleus* (SCR), también llamado «sublaterodorsal», un núcleo localizado igualmente en la protuberancia, próximo a los PPT y LDT, que posiblemente son los que lo activan para producir ese tipo de sueño. El núcleo SCR contiene dos tipos de neuronas que sintetizan el neurotransmisor *glutamato*, que es el encargado de activar la corteza cerebral y el hipocampo, de producir la desincronización del EEG cortical durante el REM y de determinar además su duración. El otro grupo de neuronas del SCR, dirigido a la médula espinal, promueve la atonía muscular, igualmente característica de este tipo de sueño. Por ser las que activan colectivamente el sueño REM y sus componentes, las neuronas glutamatérgicas del núcleo SCR reciben el nombre de «neuronas

REM-on».

Las neuronas del núcleo SCR que producen la atonía muscular lo hacen activando interneuronas inhibitorias en el bulbo (tronco del encéfalo) y en las astas ventrales de la médula espinal, donde están los cuerpos de las motoneuronas que contraen los músculos estriados. La lesión de esas neuronas produce sueño REM sin atonía muscular, además de la reducción del tiempo total en este tipo de sueño. La contemplación de un gato dormido con esa lesión resulta ilustrativa del papel de la atonía muscular durante el sueño REM, pues el animal salta y realiza movimientos complejos que nos hacen pensar que está tratando de interpretar sus sueños, una especie de sonambulismo.

Pero las neuronas del núcleo SCR que generan el sueño REM no son independientes, pues pueden ser inhibidas para suprimir ese tipo de sueño por las neuronas de la *sustancia gris periacueductal* (SGP) del mesencéfalo que sintetizan el neurotransmisor inhibitorio GABA. Cuando estas neuronas del mesencéfalo se activan mediante optogenética, el sueño REM desaparece, así que son, por lo tanto, neuronas que se oponen a ese tipo de sueño. Reciben el nombre de «neuronas
REM-off»,
por oposición a las
REM-on
del núcleo SCR, que son las que lo generan.

El sueño REM lo generan las neuronas del núcleo SCR de la protuberancia (neuronas
REM-on),
el cual lo inhiben neuronas de la SGP del mesencéfalo (neuronas
REM-off)
durante la vigilia y el sueño
no-REM.
Las neuronas de la SGP, a su vez, también las pueden inhibir retroactivamente las del SCR. En definitiva, las neuronas
REM-on

y
REM-off
están recíprocamente conectadas y son la base de lo que se ha llamado un conmutador
flip-flop
para el control del sueño REM.

Las ensoñaciones

La cautivadora experiencia de soñar incluye percepciones variadas y múltiples, pensamientos simples y complejos, y narraciones correctas o tergiversadas y extemporáneas que se parecen con frecuencia a los contenidos de la vigilia consciente, pero en tiempos alterados que pueden ser muy diferentes. Hasta hace poco, las ensoñaciones se asociaban al sueño REM, donde se da una atonía muscular que parece evitar su representación fáctica. Pero ahora sabemos que también podemos soñar durante el SOL, aunque sus ensoñaciones tengan un carácter más parecido a la imaginación y una sensación de menor realidad que la que tienen los sueños acontecidos durante el REM. Las ensoñaciones durante el SOL no son escasas, pues hasta en el 70 % de las veces en que se despierta a las personas estas manifiestan estar soñando. También es cierto que solo un pequeño porcentaje de sujetos afirma no estar soñando cuando se les despierta durante el sueño REM.

En un trabajo reciente en el que participó Giulio Tononi, uno de los más acreditados investigadores actuales sobre los mecanismos neuronales que hacen posible la consciencia, se observó que en todas las ensoñaciones ocurridas durante cualquier tipo de sueño las áreas de la corteza cerebral que se activan se corresponden en buena medida con las que lo hacen cuando estamos despiertos y conscientes. Solo mirando el EEG de esa zona en la persona dormida, los investigadores podían predecir si estaba soñando o no. Además, la localización de altas frecuencias del EEG mientras la persona dormía se relacionó con contenidos específicos de los sueños, como pensamientos, percepciones, caras, espacios, movimientos o habla. Todo ello indica que la producción de ensoñaciones mientras dormimos la realiza el cerebro empleando en

buena medida las mismas áreas de la corteza cerebral que utilizamos para percibir el mundo, pensar y razonar cuando estamos despiertos y conscientes.

El reloj cerebral que controla la vigilia y el sueño

Los mecanismos anteriormente descritos no son los únicos que controlan los estados de vigilia y sueño, pues, como veremos a continuación, también los regulan poderosamente otros mecanismos biológicos más generales que acoplan el funcionamiento del cerebro y el cuerpo a los cambios ambientales, particularmente al ciclo diario de luz/oscuridad, con lo que aumentan su eficacia funcional.

Vivimos en un mundo inestable, con cambios regulares y a veces imprevistos en cosas importantes para la supervivencia, como la luz y la temperatura ambiente. La rotación regular de nuestro planeta sobre su propio eje y alrededor del Sol hace que algunos de esos cambios sean también regulares y predecibles, como los que tienen que ver con el día y la noche o con las estaciones del año. A lo largo de la evolución, los seres vivos han desarrollado cambios en su fisiología y su metabolismo para acoplarse a ellos, ser así más eficientes y mejorar la capacidad de supervivencia. De ese modo, las especies diurnas como los humanos tienen reguladas al alza la atención y la cognición durante el día, mientras que el descanso y el imperativo sueño de la noche les permite recuperar energías y potenciar procesos mentales en curso.

Los humanos disponemos de muchos relojes celulares distribuidos por todo el cuerpo que proporcionan ritmos para ajustar nuestra fisiología y comportamiento a los cambios exteriores. Lo hacen preparando al cerebro y demás órganos para funcionar de manera diferente según sea de día o de noche. El más importante de esos relojes radica en las neuronas del *núcleo supraquiasmático del hipotálamo* (SQ), las cuales funcionan de manera bastante autónoma, pues proporcionan al resto del cerebro y del organismo un ritmo biológico de funcionamiento cuyo ciclo completo dura 24 horas. Este recibe por ello el nombre de «ritmo circadiano», es decir, que se repite cíclicamente cada día.

El núcleo SQ se encuentra en el hipotálamo por encima del

quiasma óptico, lo que le da su nombre. Es un reloj biológico muy potente, que sincroniza el ciclo sueño/vigilia, y también el similar de la temperatura corporal, con el ciclo de luz/oscuridad solar. Contiene unas 10 000 neuronas en cada lado del cerebro, las cuales reciben permanentemente información de la luz ambiental desde la retina de cada ojo a través del tracto retino-hipotalámico del nervio óptico cuando este alcanza el quiasma óptico.

Muchas de las neuronas del núcleo SQ sintetizan el neurotransmisor inhibitorio GABA y acoplan entre todas ellas su actividad oscilatoria, algo que resulta necesario para su funcionalidad como reloj biológico. Pero su parte central contiene también grupos neuronales que expresan otras sustancias químicas, como el *péptido intestinal vasoactivo (PIV)*, que parece especialmente importante para la función temporal del SQ, pues su pérdida desincroniza el reloj y su inyección exógena cambia su fase. Los otros grupos neuronales parecen menos importantes para esa función, pero habrá que seguir explorando su cometido particular.

Cuando se aísla tejido del núcleo SQ en un cultivo orgánico, su mecanismo autónomo y automático, su tictac, puede persistir indefinidamente con precisión y robustez. Es decir, el reloj biológico sigue latiendo incluso fuera de su lugar natural. Igualmente, los implantes del tejido de este núcleo en otro organismo diferente pueden trasladar a él su ritmo circadiano. Todo ello nos da idea de que las neuronas del núcleo SQ están dotadas de mecanismos moleculares que pueden funcionar de manera absolutamente autónoma. Ciertamente, así es, pues el ritmo circadiano se mantiene en las neuronas del SQ gracias a que sus núcleos contienen genes que expresan proteínas que, cuando se acumulan, inhiben ellas mismas a esos genes que las expresan y, cuando baja su concentración, el ciclo vuelve a empezar renovándose cada 24 horas y de manera indefinida. En resumen, el ritmo circadiano lo genera un mecanismo neuronal de feedback o retroalimentación originalmente descubierto en la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*.

El núcleo SQ ejerce su función de reloj biológico enviando las proyecciones de sus neuronas a las de otros núcleos del cerebro, particularmente a los que, como el VLPO, están implicados en la génesis y el control de los estados de sueño y vigilia. Envía también

su ritmo circadiano a regiones cerebrales como el ATV del mesencéfalo o la amígdala, implicadas, como ya vimos, en estados de motivación y emocionales. Su actividad cíclica también afecta a la temperatura corporal, que es más baja por la mañana, aumenta durante el día y vuelve a disminuir por la noche para facilitar la inducción y el mantenimiento del sueño. Todo ello nos da una idea de la poderosa influencia de este reloj biológico en el control de procesos fisiológicos básicos, cognitivos y emocionales.

Cómo la luz afecta al cerebro y la salud de las personas

La luz ambiental tiene una especial importancia para la salud y la calidad de vida de las personas. Los cambios diarios en el entorno luminoso, en los horarios de diferentes turnos de trabajo, en el acortamiento de los días en invierno o en los viajes transmeridianos se asocian con frecuencia a problemas mentales, emocionales y de salud, como el bajo rendimiento en el trabajo físico o intelectual, los cambios de humor, el malestar del *jet lag*, la depresión o el trastorno afectivo estacional.

El reloj circadiano que todos tenemos en el núcleo SQ del hipotálamo, como acabamos de ver, puede funcionar de manera autónoma, sin necesidad de ninguna influencia externa. De hecho, podría funcionar a su propio ritmo y temporalidad sin ajustarse al ciclo de día/noche exterior. Pero eso no ocurre en ninguna persona sana porque la luz ambiental sincroniza el reloj interno con el ciclo solar día/noche. En realidad, se ha podido comprobar que el reloj circadiano del SQ no es perfecto, pues atrasa. Lo sabemos porque cuando se mantiene a una persona durante varios días en un entorno luminoso constante, donde no hay ciclos o cambios de luz, le entra sueño y se va a dormir cada día un poco más tarde, y puede llegar un momento en que ha invertido su ciclo solar natural de sueño, pues duerme de día y está despierta de noche. Pero eso no ocurre normalmente porque la luz de la mañana pone cada día en hora nuestro reloj circadiano interior. Del mismo modo, los cambios bruscos y acusados de luz pueden alterar los ritmos biológicos y producir las anteriormente mencionadas alteraciones en la salud.

La luz matinal funciona como un donador de tiempo que impide

que nuestro reloj biológico circadiano atrase. Es una función que pueden realizar también otros estímulos externos, como el sonido diario del despertador, el camión de la basura que pasa a la misma hora diaria o el ruido del vecino de al lado cuando se ducha cada mañana. La literatura científica alemana ha dado a esta función el nombre de *zeitgeber* («donador de tiempo»), término que ha sido adoptado también en otros países. La luz es el más potente *zeitgeber* que conocemos.

Pero ¿cómo llega la información de la luz exterior al núcleo SQ del cerebro?

Hace tiempo se produjo una interesante observación que sorprendió a los científicos: un grupo de personas ciegas, aunque no podían ver imágenes, sí podían detectar luz. Igualmente, algunos ratones genéticamente modificados para no tener conos y bastones en la retina también detectaban la luz de cada mañana. Esos hallazgos llevaron a descubrir un pequeño grupo de células ganglionares de la retina, sobre un 4 %, que, al igual que los conos y los bastones, también sintetizan un pigmento sensible a la luz, la *melanopsina*. Gracias a ella son capaces de recibir directamente la luz que entra en los ojos, convertirla, como los conos y los bastones, en actividad eléctrica y enviar esta directamente al núcleo SQ del cerebro mediante sus axones del nervio óptico. Estas células, en definitiva, intrínsecamente fotosensitivas, nos explican cómo la luz puede influenciar sobre los ritmos circadianos y sincronizarlos con el tiempo exterior.

Las células ganglionares fotosensitivas de la retina, además de enviar la información de la luz ambiental al núcleo SQ, la mandan a estructuras del cerebro como el núcleo VLPO o el hipotálamo lateral, que controlan el sueño y la vigilia, y también a otras como la amígdala, implicadas en las emociones y el estado de ánimo. Todas esas proyecciones explican la poderosa influencia que puede tener la luz, no solo para regular el ciclo sueño/vigilia, sino también para ajustarnos a los cambios estacionales, o para modular la cognición y el humor o estado de ánimo, fenómenos todos muy importantes para la salud y la calidad de vida de las personas.

A todo ello hemos de añadir el papel de la *melatonina*, una hormona liberada por la *glándula pineal* del cerebro de los mamíferos que se incrementa por la noche, coincidiendo con el inicio del sueño, y se mantiene durante todo el período de oscuridad. La melatonina favorece el sueño mediante un ritmo e intensidad de liberación inverso al de la luz/oscuridad: a más luz, menos melatonina y menos sueño; a más oscuridad, más melatonina y más sueño. Eso la convierte en otra importante señal temporal interna del cerebro de los mamíferos. Los aparatos electrónicos, que generalmente son ricos en luz, suprimen la liberación de melatonina y retrasan los ritmos circadianos y el inicio del sueño, lo que aumenta la somnolencia de la mañana siguiente, especialmente en quienes abusan de esos aparatos a altas horas del día.

Las personas que padecen el *trastorno afectivo estacional*, muy propio de poblaciones que viven en altas latitudes donde la duración del día es menor y los cambios estacionales más fuertes, tienen alterados los ritmos de producción y liberación de melatonina. Otro tipo de pacientes, los maniacodepresivos, tienen alterados los estados de ánimo. Suelen deprimirse al empezar el otoño, cuando disminuye la luz ambiental, y se estimulan cuando esta vuelve a aumentar en la primavera. En ellos suelen funcionar los tratamientos terapéuticos consistentes en ratos de exposición a la luz brillante. La luz azul (480 nanómetros de frecuencia) es la que más activa la melanopsina, el fotopigmento de las células ganglionares fotosensitivas, por lo que no es extraño que sea también el tipo de luz que más activa las regiones del cerebro involucradas en la atención, la alerta y los procesos emocionales, incluso en personas ciegas.

El núcleo SQ del hipotálamo es un potente reloj biológico que, sincronizado por la luz ambiental al ciclo de luz/oscuridad solar, es capaz de influir en múltiples zonas del cerebro para regular no solo el ciclo sueño/vigilia, sino también otras funciones fisiológicas básicas y las capacidades cognitivas y emocionales de las personas. La melatonina sintetizada por la glándula pineal se activa durante los períodos de oscuridad y se inhibe durante la vigilia, y

contribuye de ese modo a la estabilidad del ritmo circadiano que sustenta muchos procesos fisiológicos del organismo.

Por qué dormimos: las funciones del sueño

Pasamos casi un tercio de nuestra vida durmiendo, unos 25 o 30 años en las personas que llegan a los 90. En los mamíferos, la necesidad del sueño es tan intensa que la selección natural ha hallado el modo de garantizarlo incluso cuando resulta incompatible con otras actividades vitales. Así, durante las largas travesías de los delfines y las focas, sus dos hemisferios cerebrales se turnan y duermen en períodos alternativos, lo que hace que sus cerebros descansen de manera intermitente mientras navegan o buscan alimento. Sin embargo, curiosamente, en el caso de las focas, las dos mitades cerebrales solo se turnan cuando están en el agua y no si están en tierra, lo que sugiere que la solución de poner a dormir solo medio cerebro ocurre únicamente cuando no hay más remedio, quizá porque es menos efectiva a la hora de cumplir los objetivos del sueño que poner a dormir todo el cerebro.

Pero ¿para qué dormimos? Inicialmente, el hecho de que muchos mamíferos recién nacidos pasen buena parte de su tiempo diario durmiendo, sobre todo en sueño REM, inspiró la hipótesis de que el sueño es importante para el desarrollo anatómico y funcional del cerebro. El sueño REM de los primeros días y semanas en especies que nacen con un cerebro inmaduro lo domina una serie de contracciones musculares específicas de su cuerpo que activan a su vez múltiples regiones cerebrales, como el hipocampo, la corteza del cerebelo y el núcleo rojo, lo que también ha sugerido que esas contracciones podrían contribuir a un desarrollo cerebral, con particular incidencia en el sensoriomotor. Sea o no cierto esto, lo que resulta innegable es que el sueño tiene una función profiláctica básica, pues durante el mismo las neuronas sintetizan proteínas y otras moléculas que les sirven para recuperarse del desgaste sufrido durante la vigilia y mantener sus funciones. Una de las más importantes, además de reducir la actividad corporal para conservar la energía, es la de facilitar el aprendizaje y la formación de la memoria.

El sueño potencia el aprendizaje y la memoria

A veces nos sorprendemos cuando algo que hemos aprendido mejora sin practicar, como por arte de magia. En un experimento que demuestra lo anterior, los participantes aprendían a teclear una secuencia de dígitos. Practicaron en tres bloques de 5 minutos, cada uno seguido por descansos de 2 minutos. Independientemente de si lo hicieron de día o de noche, un período de sueño tras esa práctica aumentó la velocidad y la ejecución de la tarea y redujo considerablemente el número de errores. Sin embargo, los períodos de vigilia transcurridos tras el aprendizaje solo lo mejoraron moderadamente. Ahora sabemos que la magia que hay detrás de esa mejora en el aprendizaje no es otra cosa que el sueño que tiene lugar tras el entrenamiento. La memoria a largo plazo se forma preferentemente durante el mismo y para que el sueño potencie el aprendizaje precedente no es necesario dormir las ocho horas de una noche, pues puede bastar con una siesta de una o dos horas.

Cómo el sueño potencia la memoria

Cada vez que recordamos algo reactivamos su memoria y la hacemos más fuerte y estable, algo así como cuando repasamos con el lápiz los trazos de un dibujo para remarcarlo más y evitar que se borre. Pero la reactivación de lo aprendido a lo largo del día ocurre también inconscientemente durante el propio día en períodos de quietud y, sobre todo, cuando dormimos. En ratas, y también en personas, mediante técnicas de RMF, se ha comprobado que, en el hipocampo, una región del cerebro estrechamente relacionada con la formación de la memoria, la misma secuencia de actividad de sus neuronas que tiene lugar durante el aprendizaje de determinadas tareas puede repetirse también en esas mismas neuronas de modo espontáneo, aunque a mayor velocidad, a lo largo del sueño subsecuente.

También se ha observado que las memorias emocionales originan reactivaciones coordinadas de las neuronas del hipocampo y la amígdala durante el sueño, lo que favorece su consolidación. Repetir la actividad de las neuronas que registraron el aprendizaje

puede ser como repetir este último para hacer que quede mejor grabado en ellas.

Todo eso explicaría que la memoria pueda mejorar incluso cuando llevamos un tiempo sin entrenarla, pues el sueño es, en cierto modo, una manera especial de practicar mientras dormimos. Las repeticiones de la actividad de las neuronas durante el sueño estabilizan las memorias y las protegen de interferencias. Más aún, en un experimento reciente, la capacidad de aprender disminuyó considerablemente en las personas que permanecieron despiertas durante todo el día. Sin embargo, las que pudieron dormir durante casi dos horas ese mismo día mostraron después un aumento considerable de su capacidad para aprender una tarea numérica.

Dormir, por tanto, resulta beneficioso para la memoria tanto si ocurre antes como después de aprender. Ambas cosas son buenas. No obstante, el modo particular en que el sueño facilita la formación de la memoria requiere todavía más confirmación experimental, aunque, como hemos explicado, podría consistir en la reactivación de las neuronas implicadas en el aprendizaje.

¿Facilita el sueño REM la consolidación de la memoria?

Además de la reactivación de las memorias cuando dormimos, el sueño REM subsecuente al aprendizaje parece contribuir también a potenciarlas y estabilizarlas. Todo indica que esto ocurre así, pues la privación de sueño REM tanto en animales como en personas produce impedimentos de memoria consistentes, sobre todo cuando los aprendizajes son complejos y espaciales o emocionales, como la evitación activa de dos sentidos en ratas o el aprendizaje de historias ricas en contenidos en humanos. Con aprendizajes más fáciles, como el de asociaciones simples de pares de palabras en personas, no suelen observarse impedimentos tras la privación de sueño REM. Una observación interesante fue que el recuerdo de tareas de memoria, tanto de episodios pasados como de hábitos, se benefició más del sueño REM tardío de la noche, que suele ser más duradero y rico en componentes fisiológicos, que del REM más temprano y pobre.

Los experimentos con roedores han mostrado que los períodos

prolongados de privación de sueño REM se asocian a alteraciones cerebrales en moléculas importantes para la formación de la memoria, como los *receptores NMDA* y *AMPA* en el hipocampo. En nuestro propio laboratorio de la Universidad Autónoma de Barcelona hemos observado incrementos cuantitativos de sueño REM en las horas siguientes al entrenamiento en pruebas de condicionamiento aversivo en ratas. En muchos casos, ese tipo de pruebas nos permite a los investigadores predecir el grado de ejecución subsecuente, es decir, la fuerza de las memorias que se han formado tras el aprendizaje. Una predicción que se ha constatado igualmente en humanos en diferentes pruebas de estudio, habilidades motoras, visuales y auditivas complejas, y en aprendizaje de lenguas.

Los experimentos con roedores han permitido comprobar también la influencia del sueño REM tras el aprendizaje en la creación, el mantenimiento y la modulación de nuevas conexiones sinápticas, es decir, en las conexiones que se forman entre las neuronas cuando aprendemos. Las *espinas dendríticas*, descubiertas originalmente por Santiago Ramón y Cajal, son los brotes que surgen de las terminales de las neuronas para constituir *sinapsis*, es decir, para formar las conexiones entre las neuronas que albergan las memorias. Así, se ha observado que el sueño REM poda o refuerza y mantiene las recién formadas espinas dendríticas postsinápticas en neuronas de la corteza motora cuando se aprende una tarea que implica movimientos. Es decir, el sueño REM es importante para que se formen memorias de habilidades motoras.

Con todo, la prueba más consistente de la implicación del sueño REM en la consolidación de la memoria la ha proporcionado la optogenética. Gracias a esta técnica ha sido posible inhibir selectivamente las neuronas del septum medial del cerebro que controlan el ritmo theta, uno de los componentes principales del sueño REM. Eso permitió atenuar ese ritmo de manera muy precisa sin afectar a otras características del sueño en general durante las cuatro horas subsiguientes a un entrenamiento en el que los ratones tenían que aprender a localizar nuevos objetos en un lugar del espacio o a reaccionar con miedo ante un determinado contexto. Al día siguiente, los ratones mostraron un recuerdo normal del miedo condicionado básico, pero la memoria de reconocimiento espacial

de objetos y el miedo contextual condicionado no se consolidó.

La inhibición selectiva de las ondas theta hipocampales durante el sueño REM impidió que esta fase del sueño beneficiara a la memoria del aprendizaje precedente. Cuando la desactivación de las mismas neuronas se hizo fuera de los períodos de sueño REM, ese impedimento no se produjo. Estos resultados, aunque no excluyen la participación del SOL, indican claramente que el sueño REM puede ser necesario para la consolidación espacial y contextual de la memoria.

Podemos decidir las memorias que potencia el sueño

En un experimento diferente, los participantes tenían que asociar objetos a localizaciones concretas en la pantalla de un ordenador; en cada ubicación se indicaba una cantidad de dinero que se obtendría si, más tarde, en una prueba de memoria posterior se recordaba esa localización. Los sujetos que tuvieron ocasión de dormir durante una hora y media tras el aprendizaje recordaban mucho mejor las localizaciones mejor pagadas que las de bajo valor, lo que indica que la recompensa asociada a cada situación de aprendizaje puede condicionar la potenciación o no, por parte del sueño posterior, de la memoria de esa situación. El premio durante el aprendizaje puede funcionar entonces como una etiqueta o señal ligada a la memoria particular que el cerebro retiene para que el sueño la potencie. Ello explica que las memorias de situaciones emocionales sean preferentes, pues la emoción asociada a las recompensas elevadas puede ser la etiqueta necesaria para que el sueño posterior las seleccione a ellas y no a otras. Todo lo cual indica que lo importante para que el sueño produzca su efecto sobre la memoria es que la persona sea consciente de la relevancia futura de lo que aprende.

Se ha comprobado, además, que algunas señales, como olores o tonos, que se presentan durante el aprendizaje de una tarea pueden aumentar aún más la memoria de esta última si también se presentan durante el sueño posterior. Así, se ha observado en ratas

que las señales acústicas asociadas a un aprendizaje, cuando también se presentan durante el sueño que le sigue, estimulan en el hipocampo la repetición de las secuencias de actividad de las mismas neuronas que codificaron el aprendizaje. Investigadores del Instituto de Investigaciones Médicas de Bellvitge en Barcelona han comprobado también esto en humanos al exponer a un grupo de pacientes durante el sueño a los sonidos propios de un aprendizaje que había tenido lugar en la vigilia previa.

Podemos aprender, e incluso olvidar, mientras dormimos

Aunque poner el libro bajo la almohada no garantiza que amanezcamos sabiendo derecho o matemáticas, para comprobar si mientras dormimos es posible algún tipo de aprendizaje los investigadores se han basado en el hecho de que las personas esnifamos instintivamente y con más intensidad ante un olor placentero que ante uno desagradable, y también lo hacemos de manera inconsciente si nos lo presentan mientras dormimos. Por eso, el aprendizaje aquí consistió en que, mientras los sujetos dormían, los investigadores hicieron sonar diferentes tonos al tiempo que dispersaban alrededor una sustancia olorosa agradable o desagradable. Tras el entrenamiento y, mientras los sujetos seguían durmiendo, los investigadores volvieron a presentar los diferentes tonos, pero ahora sin los olores, y midieron la intensidad del esnifado que hacían ante cada uno de ellos.

El resultado mostró que, en efecto, los sujetos aprendían, pues esnifaban con más intensidad ante los tonos que se habían asociado previamente a un olor agradable que ante los vinculados a uno desagradable. Pero lo más sorprendente fue que al día siguiente, y ya despiertos, seguían esnifando de igual modo ante los mismos tonos; es decir, el aprendizaje persistía sin que los sujetos fueran conscientes de que este se había desarrollado mientras dormían. Aunque en condiciones muy especiales, algo de aprendizaje es posible durante el sueño.

Más sorprendente aún resulta que manipulaciones similares durante el sueño puedan servir también para que olvidemos cosas aprendidas cuando estábamos despiertos. Un equipo de psicólogos

de la Universidad de California ha demostrado que, si aprendemos a tener miedo ante un contexto o ambiente determinado, la reproducción de esas circunstancias durante el sueño posterior sin los estímulos asociados puede ser suficiente para que ese temor se extinga y desaparezca. Una vez más, el sueño es la clave, pues parece tener también un poder especial para hacer desaparecer recuerdos.

El sueño estructura y reorganiza los contenidos de la mente

Pero lo más sorprendente por su relevancia práctica es que el sueño sirve también para integrar los contenidos de las nuevas memorias que adquirimos en las ya existentes, generar nuevas asociaciones, y extraer características invariantes y reglas ocultas en el conjunto de la información recibida, todo lo cual facilita inferencias y nuevas visiones sobre las cosas. Es decir, mientras dormimos es posible crear un nuevo conocimiento que supera la suma del preexistente en el cerebro. Y eso no es todo, porque el sueño promueve además la transformación del conocimiento implícito, es decir, inconsciente, en explícito o consciente.

Un buen ejemplo de integración de información durante el sueño es la incorporación de nuevas palabras en el léxico mental que ya tenemos. En un experimento los sujetos se aprendieron 30 palabras inventadas (como, por ejemplo, *turpof*) y, cuando se les interrogó inmediatamente tras el aprendizaje, no mostraron la integración de esas palabras en su léxico preexistente, pero sí lo hicieron, manifestando a la vez una mejor memoria y un uso posterior de lo integrado, cuando se les interrogó después de una noche de sueño. En otro experimento, las personas que aprendieron a teclear una secuencia de dígitos, como 4-1-3-2-1-3-2-1-4, la ejecutaban al principio en bloques separados por pausas breves, como

413-21-3214,

pero tras una noche de sueño unificaron la secuencia y la tecleaban sin pausas.

La capacidad generada por el sueño para combinar los nuevos conocimientos aprendidos, extraer las reglas que gobiernan la

información y extrapolarlas a nuevas situaciones se ha observado incluso en niños de quince meses a quienes se expuso a una gramática artificial donde la regla consistía en que la primera de las cuatro sílabas de un vocablo sin sentido (por ejemplo, *pel*) predecía siempre la última sílaba de esa palabra (por ejemplo, *pelwadimrud* y *pelchilarud*). Cuatro horas más tarde de la exposición inicial, solo los niños que habían dormido una siesta entre el aprendizaje y la prueba mostraron que conocían esa regla volviendo su cabeza durante más tiempo hacia el sonido familiar, es decir, el que cumplía la regla, mientras que los que habían permanecido despiertos la ignoraban.

En otro experimento de una universidad alemana, el doble de las personas que tuvieron ocasión de dormir ocho horas, en comparación con quienes no pudieron hacerlo, solucionaron antes un problema de reducción de números al descubrir a mitad del ejercicio la regla abstracta para la solución final oculta en todas y cada una de las secuencias del problema. No tuvieron, por tanto, necesidad de cubrir todos los pasos sucesivos previstos para alcanzar la solución, pues la hallaron como si encontraran un atajo. En otros casos, el sueño también ha facilitado la extracción de inferencias difíciles, incluso de segundo orden, con más facilidad que tras un período de vigilia. Se ha comprobado que esas mismas capacidades del sueño que acabamos de explicar pueden dar lugar también a la formación de falsas memorias.

¿Es el sueño la clave de la intuición y la creatividad?

Aunque no resultan coincidentes, la intuición y la creatividad son conceptos que tienen mucho en común. El primero implica la resolución espontánea y aparentemente irracional de un problema, mientras que el sello distintivo de la creatividad es la novedad, la aparición de nuevas y extrañas asociaciones nunca antes vistas. Pero ambos, intuición y creatividad, se caracterizan por incluir un conocimiento sobrevenido de manera oculta y casi sin pretenderlo. El sueño es un gran promotor de ese tipo de conocimiento que surge como por arte de magia, pero que en realidad se basa en un reprocesamiento de la información precedente almacenada en el

cerebro. Si, como acabamos de explicar, mientras dormimos esa información se combina de manera inconsciente y da lugar a generalizaciones, extracción de regularidades y reglas, inducciones y deducciones, no es extraño que, cuando despertamos, hayamos generado un nuevo conocimiento que supera a la simple suma del que ya teníamos. Ese nuevo conocimiento sobrevenido se parece mucho al que nos llega cuando decimos que hemos intuido algo o hemos descubierto espontáneamente una nueva relación entre cosas.

En la noche del 17 de marzo de 1869, en San Petersburgo, el físico Dimitri Mendeléiev se quedó dormido sobre su escritorio hasta que de repente se despertó sobresaltado: en sueños había concebido el orden y la tabla periódica de los elementos químicos. El sueño, por tanto, hace también algo parecido a lo que, como nos muestra la película de Michael Apted *The Imitation Game (Descifrando Enigma)*, hizo el ordenador de Alan Turing para descubrir un código secreto de los alemanes en la Segunda Guerra Mundial: al reestructurar y reordenar inconscientemente y de modo automático la múltiple información disponible en el cerebro, el sueño extrae y pone de manifiesto regularidades y reglas contenidas en ella, difíciles o imposibles de apreciar durante la vigilia consciente. Es posible que el sueño no sea la única clave de la intuición y la creatividad, pues aún nos queda mucho que investigar sobre el mismo. Sin embargo, por el momento es quizá la mejor explicación que tenemos para algunos fenómenos de la mente y el comportamiento que siempre nos han fascinado.

El sueño, además de tener una función profiláctica y de descanso, contribuye poderosamente a facilitar la formación y consolidación de la memoria. Es posible que también colabore en reestructurar los contenidos de la mente, y podría ser parte de los procesos mentales que subyacen en la intuición y creatividad de las personas. La investigación futura deberá confirmarlo y determinar los mecanismos neuronales precisos que hacen posible esas funciones.

Los tiempos de sueño y vigilia de los mayores son diferentes de los de los jóvenes. A partir de más o menos los cincuenta años de edad, las personas cambian sus ritmos y suelen irse a dormir más pronto y despertarse más temprano. También tardan más en dormirse y por lo general lo hacen durante menos tiempo, con un sueño que, lejos del sostenido de la juventud (lo que denominamos «dormir de un tirón»), empieza a fragmentarse, pues las personas de esas edades se despiertan más veces durante la noche. En general tienen un sueño más frágil y menos profundo, es decir, con más tiempos en las fases I y II y menos en los estadios III y IV de ondas electroencefalográficas más sincronizadas, es decir, de SOL. El sueño es por tanto más ligero y menos profundo en los mayores. Los ciclos
SOL-REM
son, asimismo, más cortos.

Los mayores hacen también más siestas diurnas, muchas de las cuales no están planificadas, pues son como vencimientos inesperados del sueño. Los datos indican que el 10 % de las personas entre los 55 y los 65 años hace ya esas siestas, cifra que aumenta al 25 % en las personas de entre 75 y 84 años. Y si no llegan a ser siestas, muchas veces son somnolencias durante el día que interfieren con sus actividades y trabajos cotidianos. Los análisis mediante EEG han mostrado que, en los mayores, los cambios más fuertes en SOL se observan en general en el lóbulo frontal, particularmente en el prefrontal.

Sin embargo, no todos los mayores sufren esas alteraciones, pues hay muchas diferencias individuales en las distintas décadas de la vida. Muchas personas consiguen dormir bastante bien incluso en edades avanzadas por encima de los cincuenta y los sesenta años, y algunos jóvenes pueden tener alterados sus ciclos de sueño/vigilia por razones diversas no siempre propias de la edad. Las alteraciones del sueño pueden agravarse en las personas de todas las edades que padecen además trastornos como depresión, dolor crónico, adicción al alcohol o necesidad de orinar durante la noche por razones prostáticas o de otra naturaleza.

Contrariamente a lo que suele creerse, los hombres mayores

presentan más alteraciones del sueño que las mujeres: hasta tres veces más en los varones de setenta años con respecto a las mujeres de su misma edad. Los hombres de setenta años pueden tener hasta un 50 % en reducción de SOL. No obstante, la diferencia en sueño REM es menor, y la disminución propia de la edad es parecida en hombres y mujeres.

Un tipo de pérdidas de sueño propio tanto de mayores como de jóvenes y niños es el llamado «*jet lag* social», que es la diferencia entre el tiempo que marcan los hábitos y costumbres de una sociedad y el clima y ambiente de la zona. Un ejemplo claro lo tenemos en España, pues cuando llegan las noches cálidas de verano nos resistimos a irnos a dormir y dejar la agradable terraza en la que disfrutamos de alguna copa y la conversación con los amigos, incluso cuando ya hace rato que se impuso la noche y nos tocaría hacerlo. El *jet lag* social lo generan también actividades como fumar, el consumo de alcohol o bebidas que contienen cafeína. Algunos científicos responsabilizan al desajuste en el ritmo sueño/vigilia que origina el *jet lag* social con problemas emocionales de depresión o tristeza y también de sobrepeso y obesidad.

¿A qué pueden deberse las pérdidas de sueño con la edad?

Ahora que ya conocemos los mecanismos cerebrales del sueño y la vigilia estamos en buenas condiciones para entender los cambios posibles en ellos que originan los trastornos y alteraciones del sueño que acabamos de mencionar. Son bastantes, y propios del envejecimiento natural, pues aquí no es nuestra intención referirnos a los que resultan de las enfermedades propias del sueño o de otras funciones orgánicas y comorbilidad.

El lector recordará que las neuronas del núcleo VLPO del hipotálamo sintetizan galanina, un neurotransmisor con el que inhiben los núcleos monoaminérgicos de la vigilia para dar paso al sueño. Pues bien, ahora sabemos que el número de neuronas que expresan galanina en el VLPO disminuye significativamente con la edad, y más en los hombres que en las mujeres, lo que puede contribuir a la pérdida de sueño en los mayores. En los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de neuronas de

galanina es muy intensa y la reducción consecuente del sueño considerable. Paradójicamente, la adenosina extracelular, que, como ya vimos, también es una importante inductora del sueño, es más alta en los ratones de mayor edad que en los jóvenes, pero el problema (que también podría producirse en humanos) puede estar no tanto en la cantidad de adenosina como en la pérdida de receptores para la misma en la vejez y en áreas corticales talámicas, estriatales e hipocampales. Hay más adenosina en los mayores, sí, podríamos decir, pero no funciona porque lo que se pierde en la vejez son los receptores postsinápticos que la adenosina ha de activar para generar sueño.

Las neuronas del hipotálamo lateral que sintetizan orexinas, unas sustancias que promueven la vigilia, también se reducen con la edad, lo que contribuye a que no se mantengan estables los estados de vigilia. Los hombres mayores también pierden más péptido intestinal vasoactivo en el núcleo SQ que las mujeres, algo que, como ya vimos, puede desincronizar el reloj biológico. Y la disminución de testosterona en los hombres mayores también se ha relacionado con un sueño de menor calidad, más fragmentado. Una duda aún persistente es si los mayores tienen menos sueño porque su cerebro lo necesita menos o porque pierden capacidad de generar el que les hace falta. Como hay datos a favor de ambas hipótesis, la duda no se ha resuelto todavía plenamente.

Tenemos más claro todo lo que nos puede ocurrir cuando, por la edad o cualquier otra causa, no dormimos lo suficiente. Además de sentirnos cansados, pueden afectarse todas las funciones fisiológicas, cognitivas y emocionales. Queda particularmente afectada la capacidad de mantener la atención y todo lo que tiene que ver con la memoria, incluyendo el aprendizaje, su consolidación y la posibilidad de recordar con facilidad. La memoria de trabajo, la que utilizamos continuamente para retener en la mente los elementos necesarios para resolver problemas, planificar eventos o tomar decisiones, queda también muy afectada. La ejecución de cualquier tipo de trabajo resulta por todo ello inestable y deficiente cuando no se ha dormido lo suficiente.

El insomnio es un trastorno del sueño que puede incluir dificultades para empezar a dormir, para mantenerse dormido y para alcanzar un sueño profundo, además de otras alteraciones, como despertarse por la mañana más pronto de lo deseado. Todas ellas pueden comprometer la calidad de vida y la salud de las personas. El insomnio nocturno es fuente de muchos problemas diurnos, como cansancio y sensación de fatiga, dificultad para mantener la atención en las tareas que lo requieran, pérdidas de memoria, irritabilidad y nerviosismo, alteraciones del humor y ráfagas inesperadas de sueño. Es además un importante factor de riesgo para la depresión, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Supone también un peligro para la conducción de vehículos o el manejo de herramientas o equipos de control en los que se asumen riesgos materiales y humanos.

La prevalencia de algún tipo de insomnio en las sociedades industrializadas es del 6 %, con una especial relevancia en los adolescentes, las mujeres tras la menopausia y las personas mayores, y puede ser más probable e intenso en personas con otras enfermedades, como las psiquiátricas. La comorbilidad implica casi siempre un factor de riesgo para el insomnio; es decir, hay enfermedades que sin tener que ver con el sueño provocan también insomnio. Este supone, además, un considerable problema socioeconómico por los gastos que implica su tratamiento para las administraciones públicas y los particulares.

No es fácil combatir el insomnio y no parece haber una fórmula genérica para su tratamiento. Se intenta con programas conductuales, con fármacos o con una combinación de ambos. Los tratamientos conductuales a largo plazo suelen ser los más eficaces, pero a muchos pacientes les cuesta mantenerlos y, cuando no ven ningún progreso, acaban requiriendo medicación adicional o alternativa, la cual no debería ser nunca, por lo menos, la primera línea de tratamiento.

Los fármacos para combatir el insomnio están generalmente dirigidos a inhibir a las sustancias químicas del cerebro implicadas en la activación de la vigilia, a potenciar a las implicadas en la activación del sueño, o a ambas cosas. De ese modo incluyen antidepresivos sedantes, antihistamínicos y antipsicóticos. Algunos, como las benzodiacepinas, están entre los mejor descritos y más

frecuentemente usados. No obstante, muchos de esos tratamientos están a menudo limitados porque presentan tolerancia a los fármacos recetados o producen posibles y graves efectos colaterales, entre los que está el rebote de insomnio al retirar o discontinuar la medicación o incluso un síndrome de abstinencia. Paradójicamente, algunos fármacos anti-insomnio pueden acabar produciendo insomnio. En los mayores es importante tener en cuenta que la sedación residual durante el día tras el consumo en la noche anterior de fármacos como las benzodiacepinas puede agravar los síntomas cognitivos y neurodegenerativos propios de la edad avanzada e incluso, como se ha comprobado, aumentar la frecuencia de caídas y roturas óseas.

Las instituciones sanitarias europeas o estadounidenses tampoco recomiendan especialmente la valeriana y otros productos fitoterapéuticos, pues, además de su limitada eficacia, podrían tener algún efecto secundario inconveniente, en particular sobre la calidad del sueño. Algo diferente es su, quizá posible, efecto placebo.

3

El hambre y la ingesta de alimentos

Andoni Luis Aduriz, chef de Mugaritz, uno de los mejores restaurantes del mundo, no tiene la menor duda de que el hambre y los placeres de la comida radican en el cerebro, y no en el estómago, como muchos de sus comensales pudieran creer. Este destacado especialista en gastronomía se ha interesado siempre por la neurociencia, lo que le ha permitido conocer, más allá de lo que se puede apreciar entre fogones y manteles, las claves biológicas que hacen del sabor una de las experiencias sensoriales más complejas y agradables que podemos tener.

Saborear y disfrutar comiendo: esa es la ingeniosa manera que la evolución biológica ha desarrollado para garantizar el funcionamiento y la salud de nuestro cuerpo. Pero, más allá del valor hedónico de la comida, a nuestro chef de Rentería le gratifica especialmente el saber que, hace millones de años, la necesidad que tuvieron nuestros antepasados homínidos de cooperar e ingeniárselas para obtener comida, compartirla y sobrevivir fue uno de los motores más poderosos que propulsaron el desarrollo evolutivo de la corteza cerebral y, con ella, el de la inteligencia y las altas capacidades mentales. Quizá por eso solemos decir que no hay nada más inteligente que el hambre. El hecho de saberlo sirve también para dignificar el encumbramiento del arte culinario.

La homeostasis energética

Necesitamos comer para sobrevivir y eso convierte el hambre en otra de las motivaciones homeostáticas más poderosas que tenemos.

Nacemos dotados de complejos mecanismos que han evolucionado a lo largo de millones de años en especies animales diferentes para regular la energía que necesitan los órganos y las células de nuestro cuerpo. El cerebro es el encargado de esa regulación. Varias de sus estructuras, entre las que destaca una vez más el hipotálamo, son las encargadas de recibir información del estado energético del resto del organismo y emitir las órdenes biológicas necesarias para que se mantenga el equilibrio entre la energía aportada por la alimentación y la consumida para las diferentes funciones somáticas y mentales.

El metabolismo energético, al implicar una gran cantidad de órganos, nervios y moléculas, es extraordinariamente complejo, y por eso todavía no conocemos bien todos sus detalles. Lo que sí tenemos claro es que la evolución biológica no ha querido dejar algo tan importante para la supervivencia en manos de un solo mecanismo; por tanto, son muchos y diferentes los que intervienen, de forma tanto sinérgica como alternativa, complementaria o compensatoria, para que el cuerpo no llegue nunca a la inanición y la enfermedad o la muerte.

El proceso digestivo proporciona los nutrientes básicos que el organismo necesita para funcionar, mientras que la circulación sanguínea y el sistema nervioso vegetativo aportan las vías por las que circulan las señales hormonales y nerviosas que conectan el cerebro con el resto del cuerpo para hacer posible la regulación que mantiene el equilibrio entre la energía que ingresamos y la que consumimos.

La digestión y la dinámica de nutrientes

La digestión es el proceso fisiológico por el que el organismo recibe y procesa los nutrientes básicos que necesita para funcionar. Los principales son carbohidratos como la *glucosa*, que proporcionan la energía que continuamente necesitan y consumen los órganos y las células del cuerpo; las grasas, que constituyen la mayor fuente de reserva energética, y los *aminoácidos* y las *proteínas*, elementos estructurales que sirven como materiales para construir y reparar los tejidos orgánicos y también como hormonas o moléculas

señalizadoras en procesos fisiológicos básicos. La alimentación puede incluir también vitaminas y otros elementos igualmente necesarios para el buen funcionamiento del metabolismo general.

La digestión empieza en la boca, donde los alimentos ingeridos se disuelven gracias a enzimas que contiene la saliva, la cual sirve también para lubrificar el bolo alimenticio y así facilitar su deglución. Las propiedades sensoriales de la comida ingerida, es decir, su olor, gusto y textura, activan terminaciones nerviosas de la lengua y la cavidad bucal que informan al cerebro de sus cualidades. Eso hace que el cerebro tenga un conocimiento temprano del valor nutritivo de la comida ingerida.

El bolo alimenticio recorre el esófago y llega al estómago. Allí lo invaden unas moléculas de ácido clorhídrico que continúan disolviéndolo en partículas cada vez más pequeñas. También hay enzimas que degradan las proteínas ingeridas a los aminoácidos que las integran. El estómago tiene en sus paredes células quimiorreceptoras y mecanorreceptoras que, por vía del *nervio vago*, envían al cerebro más información sobre el tipo de comida ingerida y sobre el volumen de la misma, respectivamente. Gracias a esa información, el cerebro puede predisponerse para limitar la ingesta de alimento cuando lo ingerido sea muy nutritivo o cuando se ha comido demasiado, según le indique el grado de distensión estomacal.

La mezcla de nutrientes y jugos gástricos que sale del estómago se llama *quimo* y alcanza enseguida el duodeno, la primera parte del intestino, donde tiene lugar una intensa actividad metabólica. En él, otras células quimiorreceptoras utilizan el nervio vago para seguir informando al cerebro sobre el valor nutritivo de la comida ingerida. Cuando el quimo lleva muchas grasas, la vesícula biliar libera en el duodeno ácidos biliares que las emulsionan. La *bilis* se fabrica en el hígado y se acumula en la vesícula biliar. La emulsión de las grasas consiste en fragmentarlas en minúsculas bolitas que después siguen su camino hacia el intestino delgado. Pero, como veremos más adelante, esa no es la única función de los ácidos biliares. El páncreas libera en el duodeno enzimas para seguir degradando las proteínas y los carbohidratos ingeridos. También libera bicarbonato para reducir la acidez que el alimento pueda traer desde el estómago.

Aunque en el duodeno ya tiene lugar una importante absorción de nutrientes hacia la sangre, la mayor parte de esa absorción se produce en la etapa siguiente, el largo intestino delgado. En sus dos siguientes partes, yeyuno e íleon, los capilares sanguíneos de sus microvellosidades absorben gran parte de los nutrientes que le llegan y los derivan hacia la importante vena porta, que, a su vez, deriva buena parte de los nutrientes recibidos hacia las reservas hepáticas y otros tejidos del cuerpo. La circulación sanguínea se encarga de esa distribución sistémica de nutrientes. Las microvellosidades del intestino delgado albergan también los canales lácteos, por donde las bolitas de grasa emulsionadas en el duodeno pasan a la circulación linfática, pues por su tamaño no pueden penetrar en los capilares sanguíneos del intestino. Ascienden entonces por el sistema linfático y lo abandonan penetrando en las grandes venas del cuello, que son permeables a su tamaño.

Los compuestos no absorbidos en el intestino delgado pasan al colon o intestino grueso, donde todavía tiene lugar una absorción de agua y electrolitos hacia la sangre. El resto de los compuestos no absorbidos pasa al recto y se elimina en forma de heces. La velocidad de todo el proceso digestivo la marca el cerebro gracias a la información sobre el valor nutritivo de los alimentos que, como hemos visto, le llega sucesivamente desde los diferentes niveles del tubo digestivo.

Fases de la digestión

La absorción de alimentos que acabamos de explicar solo es la primera fase del proceso digestivo total. Una segunda etapa, llamada «de ayuno», es la que tiene lugar cuando finaliza la fase de absorción y el tubo digestivo deja de recibir nutrientes. Ambas fases, además de tener regulada su velocidad por el cerebro, están bajo control de dos hormonas producidas por el páncreas, la *insulina* y el *glucagón*. La primera controla la fase de absorción y la segunda, la de ayuno.

El *páncreas* es uno de los órganos fundamentales del sistema digestivo. Cuando empezamos a comer, las terminales del *sistema*

nervioso parasimpático (SNP) le informan de ello y lo preparan así para liberar insulina, la poderosa hormona que permite que las células del cuerpo asimilen los nutrientes ingeridos. Como ya vimos, la glucosa y los aminoácidos se absorben del tubo digestivo y pasan a la sangre en el intestino. Cuando el páncreas detecta un aumento de estos nutrientes en la sangre que lo irriga libera a ella la insulina, una hormona formada por 51 aminoácidos y fabricada por las células beta de sus islotes. La insulina funciona como una especie de llave que facilita la entrada de glucosa en todas las células del organismo, menos en las neuronas, que no pueden permitirse esa dependencia y son capaces de captar la glucosa sin que haya insulina en la sangre que les llega. La glucosa, como ya hemos visto, es la principal fuente de energía, el combustible que utilizan prioritariamente todas las células del cuerpo para hacer posible sus funciones. Las neuronas apenas sobreviven sin ella.

Pero, además, la insulina hace que el excedente de glucosa no consumida por las células de los diferentes tejidos se almacene en el hígado y en los músculos en forma de *glucógeno*, una macromolécula que viene a ser como un rosario de moléculas de glucosa. El excedente de glucosa, si lo hay, puede llegar también a transformarse en grasas acumulables en el tejido adiposo. La insulina también facilita la síntesis de proteínas aumentando el transporte de los aminoácidos en el interior de las células. Todo ello la convierte en una hormona fundamental para el metabolismo energético y los procesos fisiológicos del organismo.

Pero todo cambia cuando llevamos tiempo sin comer y el intestino ya no absorbe nutrientes. Ahora el páncreas ya no libera insulina a la sangre, y sí glucagón, la hormona que controla la fase de ayuno del proceso digestivo. El glucagón hace que el hígado rompa las moléculas de glucógeno que tiene almacenadas y libere a la sangre sus moléculas componentes de glucosa. El hígado funciona, por tanto, entre otras muchas funciones, como un depósito de reserva energética a corto plazo. No obstante, cuando el ayuno es prolongado y se vacían los almacenes de glucógeno hepático, entran también en acción las reservas de grasa del cuerpo. La mayoría de ellas se almacenan en el tejido adiposo en forma de triglicéridos, que, cuando el organismo lo requiere, se descomponen en moléculas más simples de glicerol y ácidos grasos. Estos últimos

pueden usarse ya también como combustible por las neuronas y otros tejidos, o convertirse en *cetonas*, otro tipo de moléculas asimismo utilizable como combustible por el cerebro y demás tejidos orgánicos.

CÓMO EL CEREBRO HACE POSIBLE EL HAMBRE Y LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA

La *homeostasis energética*, también llamada *metabolismo energético*, es un trabajo que realiza el cerebro basándose en una extensa red de comunicación neuronal y hormonal que tiene con el resto del organismo. Además del propio sistema nervioso central (SNC), que incluye el *encéfalo* y la médula espinal, en esa homeostasis están implicados el sistema nervioso autónomo o vegetativo y sus ramas asociadas, el *sistema nervioso simpático* (SNS), encargado de promover el gasto energético (*catabolismo*), y el *sistema nervioso parasimpático*, encargado de promover el ahorro energético (*anabolismo*). La macrobiótica intestinal, el múltiple y cambiante conjunto de bacterias del intestino, tiene también, como veremos más adelante, un importante papel en la regulación de la homeostasis energética. El sistema nervioso entérico es, asimismo, un conjunto local de plexos neuronales que forman parte del sistema nervioso autónomo y se encargan de controlar directamente el sistema digestivo. Se comunica con el cerebro a través de los sistemas simpático y parasimpático.

La homeostasis energética hace que la mayoría de las personas, a pesar de sus distintos hábitos y diferencias individuales, mantengan estable, es decir, sin grandes variaciones, el peso corporal. Eso es posible porque, cuando disminuyen los almacenes de grasa, esa homeostasis hace que se active el anabolismo, que aumenta el hambre y disminuye el gasto energético. Y cuando ya hay suficiente grasa en el organismo hace que se active el catabolismo, que aumenta el gasto energético y disminuye el hambre.

Para controlar el hambre y la ingesta, el cerebro, antes que nada, se informa del estado nutricional del organismo. Lo hace mediante los rápidos impulsos nerviosos del vago, un nervio que

tiene terminales en los principales órganos del sistema digestivo, y también mediante hormonas que, al viajar por la sangre, le llegan con más lentitud. Ambos controlan la ingesta de alimento a corto plazo; es decir, los impulsos neuronales y las hormonas determinan cuánto y con qué frecuencia comemos en un período que va de minutos a horas. Otro tipo de control, basado igualmente en señales neuronales rápidas y hormonales lentas, tiene lugar a más largo plazo e implica días, semanas y meses. Este último es el mecanismo homeostático que regula la cantidad de reservas energéticas del cuerpo, principalmente las grasas y, con ellas, el peso corporal.

Las señales de corto y largo plazo del metabolismo están acopladas y se influyen mutuamente. Una prueba de ello es que la deficiencia en una señal de corto plazo puede acabar generando obesidad, que es una alteración de la regulación a largo plazo. Además, como veremos a continuación, muchas hormonas y señales nerviosas pueden influir a la vez en ambos procesos temporales.

Control neuronal de la ingesta de alimentos

Las primeras señales indicadoras de la presencia de nutrientes en el tubo digestivo le llegan al cerebro a través del nervio vago, el décimo de los pares nerviosos craneales, el de mayor recorrido y el más importante del sistema nervioso vegetativo para la digestión y la homeostasis energética. Los cuerpos de sus neuronas se encuentran en cuatro núcleos del tronco del encéfalo, concretamente en el bulbo raquídeo, muchos de ellos en el inferior, el núcleo nodoso, y sus terminales se extienden por todo el tubo digestivo, inervando órganos como el estómago, la vena porta y las criptas y valles de todo el intestino. Su sinuoso y vago recorrido por el interior del cuerpo es lo que le da su nombre.

Buena parte de la función del nervio vago es parasimpática y, por tanto, constituyente de la parte del sistema nervioso vegetativo encargada del anabolismo, es decir, de limitar el gasto y promover el incremento y ahorro energético. Su amplio patrón de inervación le permite recibir información muy variada de los nutrientes ingeridos durante el proceso digestivo. Sus terminales tienen receptores químicos que detectan el tipo de nutrientes ingeridos y

también mecanorreceptores, que detectan la distensión estomacal y, con ella, el volumen de esos nutrientes, es decir, la cantidad de comida ingerida.

Amadeo Puerto Salgado, a quien ya nos hemos referido como pionero en España en este tipo de investigación, fue precisamente uno de los primeros investigadores en detectar la existencia de receptores gastrointestinales capacitados para detectar nutrientes de manera rápida y temprana en el sistema digestivo.

Control hormonal de la ingesta de alimentos

Un poco después de las señales del vago, al cerebro le llegan por la sangre hormonas que le indican igualmente la presencia de nutrientes en el tubo digestivo. Ello se debe a que la ingesta de alimentos y la digestión activan también glándulas endocrinas del estómago y del intestino que secretan y liberan a la sangre hormonas como el *péptido similar al glucagón* (GLP1, de la sigla en inglés *Glucagon-Like Peptide-1*), el *péptido PYY* y la *colecistoquinina* (CCK). Por su efecto sobre el cerebro, el aumento en el plasma sanguíneo de estas hormonas genera saciedad y controla la cantidad de comida que ingerimos a corto plazo, es decir, en los primeros minutos y horas. Pero esas hormonas también intervienen en la regulación de la homeostasis energética a más largo plazo.

Son todas ellas hormonas anorexigénicas, es decir, que reducen el hambre y generan saciedad. La GLP1 y la PYY se secretan desde las mismas células endocrinas del intestino distal, la parte del intestino más alejada del estómago. La GLP1 es además una poderosa hormona que estimula receptores en las células del páncreas para que liberen insulina y preparen al organismo para asimilar los carbohidratos ingeridos. En personas normales y obesas las inyecciones intravenosas de la GLP1 reducen la ingesta de alimento, por lo que en Estados Unidos se han aprobado medicamentos para el control de la obesidad que son agonistas de ese péptido, es decir, fármacos que reproducen su mismo efecto en el cerebro. También sabemos que los ratones manipulados genéticamente para no segregar la hormona PYY comen

desmesuradamente, es decir, son hiperfágicos, y se vuelven obesos si no se les administran inyecciones de ese mismo péptido.

La CCK, que se fabrica y libera en el duodeno, además de activar la vesícula biliar para que libere la bilis y emulsione las grasas de la digestión, sirve también para regular la ingesta y el equilibrio energético a corto y largo plazo, aunque su efecto no parece tan poderoso como el de los otros dos péptidos intestinales anteriormente mencionados. Hay datos que indican que las hormonas GLP1, PYY y CCK pueden regular la ingesta también indirectamente, activando las terminales del nervio vago. Quizá por eso la ablación total del vago en ratones y en pacientes humanos atenúa la inhibición de la ingesta por las GLP1 y PYY. Otra hormona peptídica cuya administración en ratas y humanos produce saciedad y aumenta el gasto energético es la oxintomodulina, secretada también por células del tubo digestivo cuando comemos.

Pero no todo son hormonas inhibidoras del hambre y la ingesta en el tubo digestivo. Otra sustancia, la *grelina*, secretada por células del estómago, es una poderosa hormona orexigénica, es decir, inductora del hambre y la ingesta. Se la considera por ello la hormona del hambre. Su concentración en el plasma sanguíneo aumenta cuando estamos en ayunas, como si nos advirtiera de la necesidad de comer, y disminuye una vez que lo hemos hecho. La grelina, por tanto, regula el hambre y la ingesta a corto plazo, pero el hecho de que su concentración en sangre sea además proporcional a la cantidad de grasas del cuerpo indica que puede tener también un papel en la regulación de la homeostasis energética y el peso corporal.

El tejido adiposo y la regulación a largo plazo de la homeostasis energética

Las reservas energéticas a largo plazo dependen en buena medida del *tejido adiposo*, también llamado «tejido graso», que se concentra en diferentes lugares del cuerpo y está compuesto en un 80 o 90 % de células llamadas «adipocitos». Su alto grado de vascularización indica que su papel en el metabolismo va mucho

más allá de lo que sería una simple reserva de combustible.

Hay dos tipos de tejido adiposo, el marrón o pardo y el blanco, cada uno con una función particular. El *tejido adiposo marrón*, abundante en los animales que hibernan, es una grasa que quemamos automáticamente para producir calor cuando hace frío y el cuerpo lo requiere. Más concretamente, se encarga de la termogénesis no tiritante, es decir, del aumento automático de la temperatura corporal que generalmente se produce como respuesta al frío o al ejercicio físico y que no resulta de tiritar, lo cual es una respuesta fisiológica diferente. Se activa también para producir calor cuando comemos y de ese modo influye también en la supresión del apetito. Sus adipocitos contienen numerosas *mitocondrias*, los orgánulos de las células que le proporcionan la energía necesaria para quemar los lípidos que almacenan en su citoplasma. Su abundancia en los recién nacidos supone un mecanismo regulador importante para evitarles hipotermia, especialmente en los prematuros.

Por su parte, el *tejido adiposo blanco*, más abundante que el marrón, se especializa en almacenar grasas, lo cual es una forma de guardar energía. Lo hace en forma de triglicéridos, que, como ya vimos, cuando necesitamos energía tras ayunar, se descomponen en ácidos grasos que pasan a la sangre para ser utilizados como combustible por las demás células del cuerpo, especialmente las musculares y las neuronas. Es un proceso conocido como *lipolisis*, es decir, de ruptura de lípidos.

El metabolismo de las grasas en general está bajo control del SNS, el componente del sistema nervioso autónomo encargado de regular el catabolismo, es decir, el consumo y el gasto de energía cuando esta se requiere para las diferentes funciones orgánicas. Una prueba de ello es la abundancia de receptores para la noradrenalina, el neurotransmisor del SNS, en la superficie de los adipocitos implicados en la lipolisis. Así, cuando a las ratas se les inhabilita el SNS mediante la inyección de sustancias químicas que reducen la noradrenalina, el frío ya no es capaz de inducir en ellas lipolisis, es decir, pierden su capacidad para descomponer las grasas y aumentar con ello el calor del cuerpo. Pero recuperan esa capacidad si se les administran tratamientos que incrementan la noradrenalina en el SNS. La activación de este último promueve no

solo la movilización de las grasas y la termogénesis, sino también el desarrollo de otro tipo de células grasas, las *beige*, con una función intermedia entre las marrones y las blancas.

El SNS activa y regula también la producción de *leptina*, una hormona cuyo nombre viene de la palabra griega que significa «adelgazar». En humanos, la leptina la secretan los adipocitos del tejido blanco subcutáneo. Además de regular el hambre y el peso corporal, es decir, la homeostasis energética, la leptina regula la maduración del sistema reproductivo durante la adolescencia y ciertos cambios hormonales como respuesta al ayuno. La leptina disminuye también la motivación por comer reduciendo la actividad del sistema motivacional de la dopamina anteriormente descrito.

En las ratas, la síntesis y la concentración de leptina en la sangre circulante aumenta y disminuye siguiendo un ritmo circadiano, con mayor cantidad durante la noche, pero con cambios modestos a lo largo del ciclo. Las alteraciones de esta hormona o de sus receptores celulares pueden causar una fuerte obesidad y también diabetes, una enfermedad caracterizada por altos e incontrolados valores de azúcar en sangre.

A diferencia de las hormonas con efectos rápidos, como las del sistema digestivo, la regulación del metabolismo energético por la leptina es lenta y a largo plazo. Aunque se sintetice en las células grasas, la leptina está más relacionada con las demandas energéticas que con la adiposidad, como indica el hecho de que tanto el ayuno como el frío causan una fuerte disminución de sus niveles en sangre. Y como esos niveles son también proporcionales al peso de las personas, siempre constituyen un índice de la reserva energética disponible en el organismo. Como veremos a continuación, la leptina tiene una importante influencia sobre los centros hipotalámicos reguladores del hambre y la ingesta, pero también parece actuar a través del nervio vago para regular el peso del cuerpo, pues sus receptores se expresan en el ganglio nodoso de ese nervio.

Cuando tenemos frío, el SNS activa los tejidos adiposos marrón y *beige* quemando grasas y generando una energía que

nos protege de la hipotermia. En contraste, cuando ayunamos, el tejido adiposo que se activa es el blanco, para permitir la lipolisis y la movilización de los ácidos grasos como combustible alternativo a la glucosa. El tejido adiposo blanco segrega también leptina, una hormona que reduce el hambre y controla el peso corporal a largo plazo.

La regulación hipotalámica del hambre y la ingesta de alimentos

El objetivo principal de las señales neuronales y las hormonas periféricas procedentes del tubo digestivo son las estructuras del cerebro implicadas en la generación del hambre y la saciedad, los sentidos que regulan la ingesta de alimentos y la homeostasis energética.

El pequeño *núcleo arqueado*, situado en el suelo del hipotálamo y cuyo nombre responde a su propia forma, es una de esas estructuras. Contiene dos tipos de neuronas: las que expresan la *proteína r-agouti* y *el neuropéptido* Y (neuronas *AGRP/NPY*) estimulan la ingesta, y las que expresan el *polipéptido pro-opiomelanocortina* (neuronas POMC), la inhiben. Las neuronas AGRP/NPY activan una vía neuronal generadora del sentimiento de hambre y las neuronas POMC activan otra diferente generadora del sentimiento de saciedad.

La grelina, hormona del hambre que se segrega como vimos en el estómago durante el ayuno, alcanza por la sangre el núcleo arqueado y allí activa las neuronas AGRP/NPY e inhibe las POMC, incrementando de ese modo la ingesta de comida y la adiposidad corporal. La grelina aumenta también las propiedades reforzantes y placenteras de la comida actuando sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico.

La insulina y la leptina, hormonas, como vimos, señalizadoras de la presencia de nutrientes en el organismo, al alcanzar por la sangre el núcleo arqueado, promueven la saciedad activando en él la vía anoréxica de las neuronas POMC e inhibiendo al mismo tiempo la vía orexigénica de las neuronas AGRP/NPY. El efecto inhibitorio de la ingesta que producen ambas hormonas es sinérgico, pero resulta

mucho mayor el de la leptina que el de la insulina. La eliminación selectiva de los receptores para la leptina en las neuronas AGRP de ratones produce, como era de esperar, una gran obesidad y diabetes, pues la falta de esta hormona, o de su efecto, desinhibe esas neuronas y aumenta la ingesta.

Pero no todo acaba en el núcleo arqueado, pues para producir saciedad las neuronas POMC sintetizan y liberan *melanocortina*, una hormona que activa las neuronas del vecino *hipotálamo paraventricular* (HPV). Pero, cuando hay privación de comida, las neuronas AGRP pueden impedir la saciedad bloqueando ese efecto de la melanocortina e inhibiendo también las neuronas POMC mediante la liberación directa en ellas del neurotransmisor inhibitorio GABA. Los péptidos intestinales GLP1 y PYY, señalizadores de la presencia de nutrientes en el tubo digestivo, también suprimen la ingesta de alimentos cuando se administran directamente en el núcleo arqueado, pero el efecto de la GLP1 es más potente cuando se administra directamente en el HPV. Este núcleo parece entonces muy importante para generar saciedad.

Por otro lado, las neuronas AGRP activan otras del *hipotálamo lateral* (HL), que, a su vez, activan las del ATV y el sistema mesolímbico dopaminérgico, lo que aumenta la motivación y el placer de comer, algo que se ha comprobado especialmente en ratones, ya que la estimulación de dichas neuronas por optogenética hace que se acerquen al lugar donde está la comida y coman. Sin embargo, otras neuronas del HL parecen tener un efecto contrario, pues cuando se estimulan suprimen la ingesta. Hay también neuronas en la corteza parietal, descubiertas por Amadeo Puerto Salgado, que responden a la visión de comidas deseadas.

Más allá del hipotálamo, otras estructuras del tronco del encéfalo, como el núcleo del tracto solitario (NTS), *el área postrema* (AP) o el núcleo parabraquial lateral (NPBl), son también objetivos directos o indirectos de las señales periféricas neuronales u hormonales provenientes del tubo digestivo, y están, por tanto, igualmente relacionadas con la homeostasis energética.

Vemos, pues, que las numerosas estructuras del hipotálamo y el tronco del encéfalo que controlan la ingesta de alimento y la homeostasis energética están directa o indirectamente acopladas, lo que genera numerosas influencias multidireccionales cuando las

estimulan o inhiben un buen número de señales periféricas, hormonales o neuronales, procedentes del sistema digestivo o del tejido adiposo.

En el control cerebral del hambre y la ingesta de alimento interviene en primer lugar el núcleo arqueado del hipotálamo, con neuronas (AGRP) que promueven el hambre y neuronas (POMC) que promueven la saciedad. La grelina procedente del tubo digestivo promueve el hambre activando las neuronas AGRP e inhibiendo las POMC. La leptina y la insulina, al igual que la GLP1 y PYY, hacen lo contrario, pues activan las POMC e inhiben las AGRP para causar saciedad. Las neuronas del núcleo arqueado consiguen esos efectos activando las de otras estructuras próximas en el HPV y el HL. Más allá del hipotálamo, otras estructuras cerebrales del tronco del encéfalo, como el NTS, el AP o el NPBl, intervienen también en el proceso, aunque de forma todavía poco conocida.

Cambio metabólico intermitente y plasticidad sináptica

Un equipo de investigadores de varias universidades estadounidenses, encabezados por Mark Mattson, ha desarrollado una interesante hipótesis según la cual determinados cambios metabólicos intermitentes, al incidir sobre muchas de las diferentes vías de control energético, podrían mejorar no solo la disponibilidad energética de las células, sino también la salud del cuerpo y la mente de las personas. Su explicación es la siguiente.

Como ya vimos, cuando comemos, la insulina liberada por el páncreas hace que la glucosa se almacene en el hígado en forma de glucógeno. Más tarde, cuando el almacén hepático se vacía y el nivel de glucosa en sangre permanece bajo, las células adiposas empiezan a liberar a la circulación ácidos grasos que también en el hígado se convierten en *cetonas*. Estas, una vez liberadas en la sangre, pueden utilizarlas las neuronas como combustible alternativo a la glucosa. Pero las cetonas, además de aportar energía a las neuronas promoviendo la síntesis de ATP en las mitocondrias,

también aumentan la expresión del *BDNF*, un potente factor trófico neuronal que promueve la plasticidad sináptica y disminuye la muerte celular.

Eso significa que cada vez que pasamos de una situación de ingesta de nutrientes a una de ayuno generamos cetonas, un tipo de combustible que, además de mantener la salud de las neuronas, puede facilitar procesos que requieren plasticidad sináptica, como el aprendizaje y la memoria. Una prueba de ello proviene de experimentos en los que a ratas obesas que tienen dificultades para aprender determinadas pruebas de memoria se las somete a dichos cambios metabólicos intermitentes forzándolas a hacer ejercicio en ruedas de actividad después de comer. El resultado ha sido que mejoran su ejecución en esas pruebas de aprendizaje y memoria.

Igualmente, cuando las personas alternamos la ingesta de alimento con el ejercicio físico generamos cambios metabólicos intermitentes que consisten en transiciones sucesivas de utilización de carbohidratos y glucosa a ácidos grasos y cetonas como fuentes de combustible celular. Esos cambios intermitentes, según los mencionados autores, tienen un efecto positivo, no solo sobre el metabolismo energético, sino también, indirectamente, sobre las capacidades cognitivas de las neuronas y del cerebro en general. No obstante, todavía no se ha investigado suficientemente el mejor programa de esos cambios metabólicos que pueda resultar óptimo para conseguir esos beneficios en las personas.

La flora o microbiota intestinal

Numerosas bacterias colonizan el cuerpo humano sano, la mayoría en el sistema gastrointestinal, y constituyen un sistema complejo llamado *microbiota intestinal*. Comprende más de 1000 diferentes tipos de bacterias, cuya composición se altera a lo largo de la vida por factores como la dieta, el uso de antibióticos, el tipo de parto de la mujer y otros factores de la vida moderna. Los cambios y la estructura de la microbiota intestinal son dinámicos. Mientras el huésped, es decir, el cuerpo y el sistema digestivo de la persona, le proporciona un entorno rico en nutrientes, la flora intestinal o microbiota, a su vez, aporta funciones metabólicas, protectoras y

estructurales independientes del genoma de la persona. La microbiota contribuye a la eliminación de toxinas y carcinógenos, evita que el intestino lo colonicen bacterias patógenas, contribuye al desarrollo del sistema inmunológico y regula el estado inflamatorio del organismo.

Los trillones de microbios que pueblan el intestino también intervienen en la regulación energética. Algunos estudios sugieren una posible relación entre la obesidad y un microbioma rico en genes que expresan enzimas responsables de obtener energía a partir de carbohidratos indigeribles. Por ejemplo, unos 60 gramos de carbohidratos de la dieta diaria occidental son indigeribles, pero la microbiota intestinal posee enzimas específicas, hidroxilasas, que los hacen fermentar y generan ácidos grasos como metabolitos en el colon distal. Ello proporciona aproximadamente el 10 % de los ácidos grasos de requerimiento energético diario. Uno de ellos, el acetato, incrementa la secreción de grelina y de insulina actuando sobre el sistema nervioso parasimpático.

También sabemos que, cuando se transfieren las heces de un ratón obeso a un ratón delgado y libre de gérmenes, este se vuelve hiperfágico y gana masa de grasa corporal. Pero desconocemos el mecanismo mediante el que actúa la microbiota para producir ese efecto. Según se ha propuesto, podría ocurrir por varias vías, como la mencionada cosecha energética y la subsecuente generación de metabolitos, cambios en el comportamiento de la persona, inducción de saciedad a través del ya estudiado eje tubo digestivo-SNC, y también mediante efectos sobre respuestas inflamatorias, es decir, a través de efectos entre la microbiota, el sistema inmunitario innato y el sistema digestivo de la persona. Alternativamente, la microbiota podría actuar sobre los nutrientes ingeridos convirtiéndolos en productos que también regulan el metabolismo.

Recientemente, un equipo de investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, liderado por María José Queipo Ortuño y José Carlos Fernández García, ha descubierto que la microbiota intestinal de niños con diabetes tipo 1 es diferente a la de los niños sanos. Ya se conocía la relación entre la menos grave diabetes tipo 2, la obesidad y la microbiota intestinal, pero este nuevo estudio abre las puertas a la posibilidad de controlar el avance de la diabetes tipo 1 manipulando la microbiota intestinal

de los pequeños. Queda mucho por saber, pero los resultados en relación con las alteraciones del metabolismo energético y su curación son prometedores.

El diabólico control del peso corporal y la obesidad

Cuesta creer que, en un mundo donde el hambre y la malnutrición acaban cada año con la vida de miles de personas, la obesidad pueda ser un problema. Lo cierto es que lo es, no solo personal, sino también de salud pública y socioeconómico. Considérese o no una enfermedad, la obesidad es hoy una pandemia que afecta a gentes de todas las razas, culturas y clases sociales. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 tres de cada diez habitantes de nuestro planeta tenían sobrepeso, y más de 796 millones de personas eran obesas.

Lo peor es que la cifra sigue creciendo, y no solo en los países desarrollados. Aunque el 70 % de la población de Estados Unidos tiene sobrepeso y un 37,7 % padece de obesidad, en países mucho menos ricos y desarrollados de América Latina que siguen combatiendo el hambre y la malnutrición encontramos también hoy un problema de sobrepeso. De los veinte países donde la obesidad crece más, al menos ocho son africanos. El hambre y la sobrealimentación, contradictoriamente, conviven en muchos lugares del planeta.

En España, un informe reciente muestra que el 53 % de la población adulta está por encima de su peso, el 36 % con sobrepeso y el 17 % con obesidad. El 12 % de los niños españoles padece sobrepeso y el 14 % obesidad. Según el vicepresidente de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Ignacio Bernabéu, el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones supone el 7 % del coste sanitario total.

Que es la obesidad

La obesidad es un estado de adiposidad corporal que resulta de un desequilibrio entre la energía consumida y la gastada, donde la

primera supera a la segunda. Suele evaluarse a partir de datos como el *índice de masa corporal* (IMC) o el *índice de cintura/talla* (ICT). El IMC se calcula dividiendo los kilos de peso de la persona por el cuadrado de su estatura en metros. Un IMC igual o superior a 30 kg por m2 se considera un estado obeso. El ICT es el perímetro de la cintura justo por encima del ombligo dividido por la estatura de la persona. Valores superiores a 0,5 se consideran signos de sobrepeso y obesidad.

Quienes consideran la obesidad una enfermedad crónica lo hacen atendiendo especialmente a su comorbilidad, es decir, a su frecuente coincidencia y relación con enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes, la osteoartritis, la apnea obstructiva del sueño y ciertos cánceres, además de importantes problemas psicológicos que afectan sobre todo a la autoestima de las personas obesas. Todo ello hace que, si no se cuidan lo suficiente, estas puedan tener una vida más corta y difícil que las no obesas.

El estudio científico y social de la obesidad ha mostrado que se trata de una alteración corporal compleja, cuyas causas son múltiples y variadas, y pueden incluir factores genéticos y epigenéticos, dieta y hábitos de ingesta alimentaria, estatus socioeconómico y tipos de vida personal y social. Las personas generalmente engordan por comer más de lo necesario, un comportamiento cuyas principales raíces vamos a encontrarlas, además de en su ambiente vital, en los sistemas homeostáticos e incentivos del cerebro que, como hemos visto, regulan el equilibrio energético y el peso corporal.

La genética de la obesidad

La observación de que muchos niños obesos son hijos de padres también obesos nos hace sospechar que, aunque esa coincidencia venga en parte de que toda la familia tenga los mismos hábitos y programas alimentarios, podría haber también un importante componente genético en la obesidad de todos ellos. Hay numerosos datos científicos que corroboran esa sospecha. Así, los estudios con gemelos indican que cuando son genéticamente idénticos, es decir,

cuando son monocigóticos, la probabilidad de que si uno de ellos es obeso el otro también lo sea es más alta que si ambos gemelos solo comparten el 50 % de sus genes, es decir, si son dicigóticos. Y todavía menor si se trata de hermanos no gemelos, biológicos o adoptados. Ese tipo de análisis muestra una heredabilidad variable de entre el 25 y el 50 % para el IMC y la adiposidad, según los estudios.

Tales datos indican que hay genes de la obesidad, aunque no parecen determinar todo su desarrollo. Es decir, no todo es genético en la obesidad. En cualquier caso, una interesante pregunta es: ¿cuántos genes intervienen en el desarrollo de la obesidad y cuáles son? La primera prueba de la implicación de un gen en la obesidad humana la proporcionaron en 1997 los genetistas Stephen
O'Rahilly
y Sadad Farooqi, de la Universidad de Cambridge. Observaron a dos primos paquistaníes, una niña de 8 años que pesaba
86 kg
y un niño de dos años que pesaba
29 kg.
Comían y comían sin sentirse nunca llenos al hacerlo. Los genetistas se sorprendieron al descubrir que ninguno de esos niños tenía en su sangre leptina, la hormona de la saciedad, y la causa, que también descubrieron, era una mutación en el gen responsable de la producción de esa hormona, el gen ob (de obesidad), que posteriormente se identificó también en ratones.

Una variante del *gen FTO* cobró también reputación como gen de la obesidad. En 2007 se descubrió que quienes tienen dos copias de esa variante genética pesan una media de 3 kilos más que los que no las tienen. Esa alteración genética parece predisponer a consumir mucha comida y así lo observaron investigadores del University College y el
King's
College de Londres cuando examinaron a 3337 niños británicos de entre 8 y 11 años y comprobaron que quienes eran portadores de ella tenían el apetito alterado. La mayoría de los genes que se han relacionado con la obesidad, como el FTO, generan alteraciones en los mecanismos cerebrales de la regulación de la ingesta y el equilibrio energético que anteriormente hemos explicado.

Ahora sabemos que en la obesidad pueden estar implicados muchos genes, al menos treinta, y numerosas variantes de ellos, según los estudios. La obesidad, por tanto, parece ser una alteración poligénica, más que monogénica. Los estudios comparativos del genoma de muchas personas, obesas y delgadas (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS), lo han puesto de manifiesto. Aunque los análisis del GWAS permiten descubrir muchos genes implicados en la obesidad, no es fácil saber cuáles entre ellos son los críticos, es decir, cuáles son los principales responsables del incremento de la adiposidad.

¿Genética o epigenética de la obesidad?

Una interesante posibilidad es que el control del peso corporal y la obesidad puedan estar también condicionados, como parece, por influencias epigenéticas, es decir, por factores, incluso ambientales o de comportamiento, que sin alterar los genes de la persona puedan influir en su expresión. La epigenética se manifiesta en marcas que son moléculas (acetilaciones o metilaciones) que se adhieren al ADN o a las *histonas*, proteínas que lo mantienen plegado en los cromosomas e influyen de ese modo en que los genes próximos a esas marcas puedan expresarse o no. Esas marcas pueden inducirlas los estímulos ambientales, la alimentación o el estrés y los estados emocionales de los sujetos.

En un artículo de la revista científica *Nature*, la periodista estadounidense Cassandra Willyard nos recuerda un estudio de los años setenta que puso de manifiesto que las mujeres que quedaron embarazadas y estuvieron pobremente alimentadas a lo largo de los tres primeros meses de gestación durante la hambruna que sufrieron los holandeses en el invierno de
1944-45
debida a la ocupación alemana tuvieron hijos con tasas más altas de obesidad a los 19 años que los hijos que nacieron antes o después de esa hambruna. Curiosamente, eso mismo no les pasó a las mujeres que quedaron embarazadas con anterioridad a ese tiempo y a quienes la hambruna les llegó más tarde, en el segundo trimestre de gestación, pues sus hijos presentaron menos riesgo de obesidad.

Los tres primeros meses de gestación son especialmente importantes para la formación y el desarrollo del cerebro del embrión.

La investigación fue más lejos, pues en el ADN de los hijos concebidos al final del invierno del hambre se observaron diferencias en la prevalencia de grupos de metilación epigenética en un gen llamado IGF2 que expresa una hormona que promueve el crecimiento del embrión durante la gestación. Los hijos de las madres que pasaron hambre en la primera parte de su embarazo tenían menos marcas epigenéticas en ese gen que sus mismos hermanos, que no habían sido gestados en la hambruna. Esas diferencias, se sospecha, podrían haber influido en el desarrollo de los hijos tras su nacimiento y tener algo que ver con la obesidad desarrollada posteriormente.

Las marcas e influencias epigenéticas pueden venir también de los padres. En un experimento de investigadores australianos, una dieta calórica volvió obesos a ratones machos, que, como se esperaba, desarrollaron también signos de diabetes. Pero, sorprendentemente, la ganancia de peso de los progenitores también pareció afectar a sus ratas hijas, pues tuvieron problemas en controlar sus niveles de insulina a pesar de recibir una alimentación normal. Otro estudio de 2013, esta vez en humanos, mostró que los niños con padres obesos tenían menos metilación, es decir, menos marcas epigenéticas, en una región particular del gen IGF2 que los hijos nacidos de padres delgados.

Aunque todavía no sabemos cómo los cambios ambientales o el tipo de alimentación pueden instalar marcas epigenéticas en los óvulos y espermatozoides, es decir, en las células germinales, sí conocemos que eso puede ocurrir y que, por tanto, esas marcas pueden pasar de generación en generación de tal modo que el tipo de vida y las experiencias vividas por los padres puede influenciar en las características y el tipo de vida de sus hijos y nietos. De hecho, la comprobación de la existencia de las marcas epigenéticas en los nietos resulta necesaria para garantizar que son heredadas, es decir, transmitidas por la línea germinal, y no debidas a compartir un ambiente y una alimentación común como suele ocurrir entre padres e hijos. Las marcas epigenéticas que hemos mencionado tienden a silenciar los genes impidiendo su expresión, pero todavía estamos lejos de saber cómo pueden condicionar el peso corporal y

generar o contribuir a la obesidad.

¿Engordamos porque nos gusta mucho comer?

Como ya tuvimos ocasión de comentar, una de las funciones del placer es el control de las conductas motivadas. Es una experiencia común e incuestionable que incluso cuando ya no tenemos hambre podemos seguir comiendo si lo que se nos ofrece es apetitoso y nos gusta. Comemos también por costumbre, por rutina, por hábito social y hasta por halagar a quien nos invita a hacerlo o a quienes han cocinado para nosotros. Podemos quedar mal si no lo hacemos.

En los países desarrollados asumimos que lo normal es sentarse tres veces al día en la mesa para tomar el desayuno, el almuerzo y la cena. Ese plan de vida cotidiana, unido al sedentarismo que muchas personas practican, hace que buena parte de la obesidad no sea tanto resultado de alteraciones genéticas como del común disfrute de esas comidas disponibles, que, además de gustosas, suelen ser abundantes, baratas y, generalmente, muy calóricas. El *fast food* o comida rápida, que reúne muchas de esas cualidades, ha ganado gran peso y popularidad en las sociedades modernas.

Una demostración especial de lo que nos incita a comer incluso cuando no estamos hambrientos es el conocido efecto *priming*. Cuando en fiestas o celebraciones asistimos a degustaciones comúnmente conocidas como «picapica», quizá podamos resistir la tentación de comenzar a picar algo hasta que no lo hacen otros, pero lo difícil es parar una vez que se empieza. Lo que ocurre es que muchos alimentos tienen un efecto potenciador, pero no tanto del hambre, como solemos creer, sino del deseo de seguir disfrutando del placer obtenido con las primeras degustaciones. El efecto *priming*, por tanto, parece muy relacionado con la activación de la dopamina, el neurotransmisor que aviva, como ya vimos, la motivación para obtener placer. Ese efecto puede darse incluso de forma más sutil, sin necesidad de probar la comida, pues solo con verla se nos puede despertar no tanto el apetito como las ganas y el deseo de comer. Como ya comentamos, Amadeo Puerto descubrió neuronas de la corteza parietal que se activan con la sola visión de comidas deseables.

Un reciente trabajo con técnicas de optogenética en ratones ha mostrado que la activación del nervio vago generada por la ingesta puede transmitir también señales de refuerzo y placer al cerebro, pues la estimulación óptica de las neuronas del núcleo nodoso derecho del nervio vago, pero no las del izquierdo, sirve como estímulo reforzante de la conducta de los ratones y produce la liberación de dopamina en el estriado dorsal. El nervio vago, por tanto, además de llevar señales de saciedad al cerebro, puede transportar también otras que le indiquen valor reforzante y placentero de la comida ingerida. Como ya vimos, las neuronas del hipotálamo lateral contribuyen particularmente al control del sistema mesolímbico dopaminérgico y la motivación, por lo que también pueden estar implicadas en el efecto *priming*.

Pero el efecto motivador que genera la dopamina encuentra siempre su razón de ser en la palatabilidad de muchas comidas, en su gusto y sabor. Se ha observado que una subpoblación de neuronas del ATV del mesencéfalo, incluyendo algunas dopaminérgicas, tiene también receptores para la leptina, y la supresión de estos influencia el hedonismo de la ingesta y el peso corporal. Eso significa que cuando no hay leptina en sangre, esa región del cerebro aumenta el placer de comer como un modo de motivarnos a obtener el necesario aporte energético que señala la carencia de esa hormona.

Un lugar también relevante para la motivación de comer es la corteza insular del cerebro. Sus neuronas responden a las señales asociadas a la comida y al lamer o comer en ratones privados de ella. De ese modo, su actividad proporciona al cerebro información sobre las propiedades gustativas de la comida presente o inminente. Cuando las ratas están saciadas, esas neuronas dejan de responder. Son, por tanto, neuronas que forman parte de un mecanismo por el que el hambre puede influenciar el valor hedónico de las señales asociadas a la comida, como su gusto, textura, sabor, etc., para contribuir a que el individuo coma o deje de comer según convenga a su estado energético.

En consonancia con lo anterior, los experimentos y análisis con RMF han mostrado que basta que las personas vean la comida o imágenes de ella para que se activen en su cerebro estructuras relacionadas con el placer, una activación que además es mayor en

las personas hambrientas y menor en las saciadas. Esas mismas imágenes de RMF han servido también para predecir las pérdidas o ganancias de peso de las personas a corto plazo, y se han asociado con el éxito al mantenimiento de las pérdidas de peso durante tres o más años.

En realidad, no dejan de detectarse nuevas áreas o neuronas del cerebro involucradas en el placer de comer. En cualquier caso, y teniendo en cuenta que hay individuos más susceptibles que otros a ganar peso y volverse obesos, no podemos dejar de sugerir que, de igual modo y justificándolo, haya importantes diferencias en el placer que puedan experimentar personas diferentes al ingerir el mismo tipo de comida. Esa podría ser también la razón por la que unas personas engordan más que otras.

¿Existe la adicción a comer?

El comportamiento cotidiano de algunas personas que hacen del comer y de todo lo relacionado con la comida la principal motivación de sus vidas, e incluso un *modus vivendi*, lleva a algunos investigadores a ver en ello las mismas o parecidas señales de adicción que caracterizan al consumo de determinadas drogas. Entre esas señales destaca como prioritaria la pérdida de control y la incapacidad para dejar de comer o reducir la ingesta incluso cuando la persona conoce muy bien los problemas de salud, emocionales, sociales y económicos que ese consumo puede acarrearle.

Asimismo, en algunos individuos se han observado conductas de nerviosismo e intensa preocupación cuando la comida no está disponible, algo que podría considerarse como un cierto síndrome de abstinencia similar al de los adictos. También en experimentos con RMF, algunas de esas mismas personas muestran un incremento en la actividad de los circuitos cerebrales de la recompensa y el placer ante señales asociadas a la comida similar al que se observa en los sujetos consumidores de drogas.

No obstante, un problema para considerar comer como una conducta adictiva es que no se ha podido identificar ninguna sustancia o molécula de la comida que tenga propiedades

particularmente adictivas, como la nicotina respecto al tabaco o el tetrahidrocannabinol respecto a la marihuana. Tampoco ha podido establecerse un claro genotipo o fenotipo fisiológico de adicción a la comida. Pero algunos investigadores no renuncian a considerar el comer compulsivo de algunas personas como una adicción alegando que lo verdaderamente adictivo es cierta combinación de comidas y sus sustancias integrantes, la manipulación artificial de todos ellos para aumentar la palatabilidad, el gusto y el sabor de las comidas, y también la disponibilidad intermitente de las mismas, su incerteza, que, como se ha demostrado en ratas, acaba originando un comportamiento compulsivo de ingesta.

Quizá más relevante y definitivo es el hecho de que la mayoría de las personas obesas no encajan en los resultados del *Yale Food Addition Scale*, una prueba modelada según los criterios de adicción a la comida en el D
SM-IV-TR,
el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la *Asociación Estadounidense de Psiquiatría (American Psychiatric Association*, APA). Según esa prueba, la condición que más encaja en el perfil del adicto es el atracón, además de la impulsividad y la elevada sensibilidad del refuerzo gustativo.

Por qué es tan difícil adelgazar

Cómo adelgazar sin dejar de comer sería el libro ideal para determinadas personas. Una ilusa pretensión, pues hoy por hoy el mejor modo de adelgazar, aunque no el único ni el definitivo, consiste en comer menos. La obesidad exagerada no nos gusta ni por razones de salud ni por razones estéticas, y las personas que la padecen sufren mucho al pasarse media vida luchando contra ella. «Pero si como muy poco», dicen algunas personas cuando no consiguen adelgazar. «Apenas como, para lo que comería si pudiera hacerlo», deberían decir mejor, pues muchas personas valoran mal la cantidad de comida que ingieren.

Comer poco y hacer mucho ejercicio suele ser un procedimiento duro y complicado, difícil de mantener en el tiempo con regularidad. El adelgazamiento se consigue muchas veces con

motivación, voluntad y esfuerzo, pero el problema es casi siempre el mantenimiento de la reducción de peso una vez conseguida. En algún momento de la vida, el cuerpo que tenemos parece anclarse en un peso, determinado por factores genéticos y ambientales, y presenta una gran tendencia a volver a él cada vez que hacemos esfuerzos para modificarlo. La investigación científica, a pesar de sus muchos esfuerzos, no consigue encontrar el modo de que las personas obesas adelgacen con un procedimiento fácil y asequible y sin efectos colaterales negativos. ¿Por qué es tan difícil conseguirlo?

Una metáfora puede aportar luz al problema. Supongamos que una persona en el paro se dispone a acostarse y tiene concertada una cita muy importante a las ocho de la mañana del día siguiente. En esa cita se juega mucho, pues de ella depende la consecución o no de un buen puesto de trabajo. Antes de meterse en la cama pone en hora el despertador de la mesita de noche para que suene a la mañana siguiente dos horas antes de su cita y disponga de suficiente tiempo para acudir a ella. Pero, para estar más seguro de que se despertará a esa hora, activa también el despertador de su teléfono móvil. Aun así, como tiene miedo de dormirse, decide llamar a un amigo y le pide que haga el favor de llamarle también por la mañana. Se asegura de ese modo de que si falla algún aviso otro funcionará y no perderá su importante cita.

Ahora cambiemos de escenario e imaginemos que esa cita es la hora de comer de esa persona y que su importancia radica en la absoluta necesidad que tienen las células y órganos de su cuerpo de conseguir los nutrientes que requieren para funcionar. Si, llegada esa hora, no le funcionase la alarma del hambre y se olvidase de comer, los nutrientes no llegarían a tiempo, las células y los órganos de su cuerpo dejarían de funcionar con normalidad y la persona podría enfermar e incluso morir. ¿Cómo garantizar que eso no pase nunca? La evolución y la selección natural han tenido millones de años para desarrollar una solución que haga posible esa garantía. Esta ha consistido en establecer, en lugar de una sola, muchas alarmas, diríamos, volviendo a la metáfora anterior, que consisten en mecanismos automáticos y alternativos de control y regulación de la energía que ingresamos y consumimos. Estos son los mismos que controlan el peso del cuerpo y que hemos explicado con detenimiento en los apartados precedentes.

Ahondando ahora en la explicación científica, constatamos que la obesidad genera hiperplasia, es decir, un aumento del número de adipocitos del cuerpo, y que además hay poca evidencia de que su número se reduzca alguna vez bajo condiciones metabólicas normales asociadas al cambio de peso. Eso significa que el incremento en el número de adipocitos en un depósito corporal representa un aumento permanente en la capacidad total de ese depósito para almacenar triglicéridos. Es decir, al engordar y adelgazar el peso puede variar, pero la capacidad del depósito de grasas, relacionada con el número de células adiposas, se mantiene, como si esperase volver a llenarse. No obstante, la pérdida de peso hace siempre que se reduzca el tamaño de los adipocitos, pero cuando se gana o vuelve a ganar peso los adipocitos vuelven a aumentar de tamaño y se acumula energía.

Por todo ello, al ser múltiples y complicados los mecanismos de control del hambre y la ingesta de comida, no debe extrañarnos que los intentos científicos para controlar el peso del cuerpo mediante tratamientos conductuales, farmacológicos o de otro tipo no alcancen el resultado pretendido, pues, aunque a veces consigan que se adelgace, pronto se activan en el organismo mecanismos de compensación que tienden a restituir su estado natural. Algo equiparable a los despertadores mencionados, pues lo que está en juego es tan importante que, si falla una alarma, es decir, si no se activa un mecanismo de regulación y control del hambre, funciona automáticamente otro alternativo para evitar el peligro de la desnutrición. Recordemos además que el cerebro es uno de los órganos del cuerpo más sensibles a la falta de alimento, particularmente del azúcar glucosa, pues las neuronas y la mente solo pueden seguir funcionando unos minutos sin ella o algún recurso alternativo.

El tratamiento de la obesidad

La dura lucha contra la obesidad incluye al menos tres tipos de tratamientos que pueden ser sinérgicos y/o complementarios: el farmacológico, el quirúrgico y el conductual. A ellos nos referimos a continuación por separado.

Fármacos

La administración de leptina cuando el organismo no la sintetiza es un tratamiento efectivo para reducir la pérdida de peso. Sin embargo, no funciona cuando las personas con obesidad común ya tienen un elevado aporte de esa hormona en su sangre. En definitiva, la manipulación de la leptina, hormona de la saciedad, no ha dado los resultados teóricamente esperados a la hora de controlar el peso y la obesidad de las personas.

Una posibilidad alternativa son las drogas que alteran las vías dopaminérgicas, pues pueden cambiar la motivación y el valor hedónico de la comida. El *Contrave*, un medicamento consistente en una combinación de bupropiona y naltrexona, se ha comercializado en Estados Unidos para tratar la obesidad. La bupropiona es un inhibidor de la recaptación de la dopamina que activa también las neuronas POMC del núcleo arqueado y la naltrexona es un antagonista opiáceo. En una prueba de este medicamento se comprobó que atenúa la reactividad hipotalámica a la comida.

El lípido anandamida, un cannabinoide endógeno, es decir, propio del cerebro, que regula varias funciones fisiológicas, como la motilidad gástrica y el apetito, explica que la marihuana, una droga que reproduce sus efectos, sea un orexinógeno. La anandamida aumenta en el cerebro cuando llevamos tiempo sin comer e induce el hambre inhibiendo las aferencias del nervio vago que van al SNC. Por eso, el *rimonabant*, una droga que impide el efecto de la anandamida, se ha probado también como fármaco antiobesidad.

El factor neurotrófico BDNF, cuya influencia en el control de la homeostasis energética es importante, se estudia también como un posible objetivo farmacológico para controlar la obesidad. Las alteraciones en el gen que lo expresa pueden estar en el origen de un descontrolado aumento de peso. Ese es al menos el caso de una niña de ocho años con alteración en ese gen que comía abundantemente y acabó muy obesa y con un impedimento en funciones cognitivas. Para posibles casos como ese resulta esperanzador lo logrado en ratones, donde las inyecciones de BDNF redujeron marcadamente la ingesta y la obesidad.

Otra promesa está también en los ácidos biliares, sintetizados en

el hígado a partir del colesterol y secretados en el duodeno cuando comemos. Ahora sabemos que, además de emulsionar las grasas, estimulan la secreción de la hormona saciadora GLP1, aumentan los movimientos peristálticos del colon y promueven la secreción en la circulación del factor de crecimiento de fibroblastos. De ese modo, su administración incrementa el consumo energético en el ratón obeso, y quizá por eso su infusión en los ventrículos cerebrales de las ratas redujo la ingesta y el peso durante veinticuatro horas. Habrá que ver si también funciona en humanos.

El problema general con los medicamentos antiobesidad, como el *orlistat*, el *lorcaserin* o el *Qysmia* (que, de un modo u otro y en mayor o menor grado, generalmente funcionan) son sus negativos y peligrosos efectos colaterales, como los cardiovasculares y los ataques cerebrales, por lo que algunos de ellos se han retirado después de ser probados incluso con éxito.

Por último, esperemos que se produzcan buenas y nuevas noticias de un sorprendente hallazgo que hace algún tiempo se presentó en el Salk Institute de Estados Unidos. Se trata de una píldora que funciona como una especie de comida imaginaria capaz de engañar al cerebro. Probada en ratones, ha sido capaz de reducir el aumento de peso, bajar los niveles de colesterol y controlar el azúcar en sangre. Quién sabe si acabará funcionando igualmente en personas.

Cirugía bariátrica

De todos los tratamientos actuales contra la obesidad mórbida, la cirugía bariátrica está entre los más exitosos. Consiste en procedimientos como la reducción del tamaño del estómago y el reajuste intestinal, el bypass gástrico y la gastrectomía laparoscópica, entre otros. Se aplica solo en casos extremos en los que han fracasado otros métodos para reducir la obesidad. Son tratamientos generalmente muy efectivos para incrementar y mantener a largo plazo las pérdidas de peso, y reducir también la comorbilidad de la obesidad, aunque se desconoce el mecanismo fisiológico que lo hace posible.

Mediante la cirugía bariátrica se han llegado a conseguir

reducciones de hasta el 80 % del exceso de masa corporal. Sus resultados son especialmente prometedores porque significan que cambiando la anatomía del tubo digestivo podemos también modificar la homeostasis y la regulación del peso corporal.

Tratamientos conductuales

El terapeuta que consiga que su paciente obeso establezca una conducta alimentaria limitada y consistente ya habrá ganado una primera batalla. La consistencia es lo que suele fallar. Se empieza bien, pero pronto las aguas vuelven a su cauce y el individuo obeso, muchas veces desmoralizado por lo que considera un escaso rendimiento de su esfuerzo, vuelve otra vez a comer por encima de lo necesario, pero no por debajo de su motivación. Los programas conductuales deben encontrar, por tanto, el modo de que los pacientes no pierdan el deseo de seguir controlando adecuadamente su ingesta de alimentos.

Un modo de conseguirlo es mantener un contacto regular y programado con el paciente para obtener información sobre su conducta, reforzarle y aconsejarle permanentemente sobre lo que debe y no debe hacer. Así lo ha puesto de manifiesto un estudio con más de 1000 personas que habían perdido una media de
8,5 kg
en 6 meses. En sesiones mensuales de consejo individual, muchas de ellas por teléfono, se daba a los pacientes la oportunidad de explicar su progreso, establecer objetivos futuros y discutir sus problemas con el tratamiento. Esas sesiones fueron muy importantes para ayudar a los participantes a mantener en buena medida sus pérdidas de peso, como quedó demostrado cuando al cabo de 3 años los que menos peso habían recuperado fueron los pacientes que mantuvieron regularmente el contacto con sus consejeros terapeutas.

Los estudios epidemiológicos en general han revelado también que los niños y adultos que duermen menos tienden a pesar más que quienes duermen más. Se ha visto además que la privación de sueño puede alterar los niveles de las hormonas involucradas en el metabolismo y el apetito. Algunos estudios han observado que

dormir una hora más por la noche ayuda a controlar la obesidad infantil. Esa relación entre el sueño y el peso corporal podría deberse a circunstancias como que el hecho de dormir poco puede aumentar la grelina y disminuir la leptina, es decir, aumentar el hambre y disminuir la saciedad.

Por si eso no es suficiente, el hecho de dormir poco disminuye las ganas de hacer ejercicio. En España hay datos que indican una correlación entre la tasa de niños obesos (que son un 30 %) y los que duermen mal. Una observación añadida es que las personas con genes involucrados en el riesgo de obesidad reducen ese riesgo si son físicamente activas, es decir, si hacen ejercicio de forma regular, lo cual podría ser una prueba de influencias epigenéticas en la obesidad, es decir, de influencias del comportamiento y el entorno en la expresión de los genes que hemos heredado de nuestros progenitores.

Todo lo hasta aquí explicado nos lleva a considerar la obesidad como una enfermedad crónica que requiere atención y tratamiento continuos y múltiples a lo largo de la vida de las personas.

4

La sed y la homeostasis hidromineral

Salvo la que nos incita a tratar de aliviar el dolor intenso, no hay motivación homeostática más fuerte que la sed. Todos hemos experimentado alguna vez el profundo malestar que genera el sentimiento de sed cuando no se dispone de agua para beber, el cual se agrava y se hace insoportable cuando además creemos que vamos a estar mucho tiempo sin disponer del preciado líquido. La sed nos hace soñar despiertos con el agua fresca que emana de un generoso y refrescante manantial, y su sola imaginación ya resulta gratificante. Cuando la sed es extrema y duradera daríamos la vida por un vaso de agua fresca, o nos la beberíamos de un pestilente lodazal. Pocas cosas resiste peor el cuerpo humano que la deshidratación cuando llevamos mucho tiempo sin beber, o cuando perdemos fluidos del organismo por hemorragias, vómitos, diarreas o sudoración por exceso de calor o por haber practicado intensamente ejercicio físico.

La razón es que el agua es un componente básico de la materia que integran las células y los tejidos orgánicos; es decir, nuestro cuerpo es agua en buena medida y, a diferencia de lo que ocurre con las reservas energéticas en el hígado o las grasas, no dispone de depósitos de fluidos a los que recurrir cuando nos deshidratamos. En esos casos la solución que la evolución biológica ha desarrollado es la de crear inmediatamente la sed, una potente sensación que inunda la mente consciente y motiva a buscar el agua dondequiera que la haya para restaurar el equilibrio hídrico perdido. Más aún, la necesidad de beber puede resultar tan imperiosa, y es tanto lo que pone en juego, que la homeostasis hídrica añade al sentimiento de sed el intenso placer que se experimenta al saciarla cuando se

consume el agua. Pocos placeres, como ya tuvimos ocasión de comentar, igualan al de beber cuando tenemos mucha sed.

Pero no basta con beber y recuperar la cantidad de agua perdida. Es también necesario garantizar que esa agua ingerida se distribuye convenientemente entre los diferentes compartimentos de fluidos del cuerpo, pues cada uno de ellos requiere un determinado volumen para que los procesos fisiológicos en que está implicado funcionen con regularidad. La *homeostasis hidromineral* hace posible esa distribución regulando, además de los fluidos, las sales del cuerpo, particularmente el sodio, que actúa como un soluto generador de fuerzas osmóticas que redistribuyen el agua entre el interior y el exterior de las células.

Los fluidos corporales y la osmolaridad

El cuerpo humano, al igual que el de otras especies animales, se compone de tejidos, como el hepático, el muscular o el nervioso, que, a su vez, se componen de células específicas, como los hepatocitos del hígado, las fibras en los músculos o las neuronas en el cerebro. La mayor parte de los fluidos corporales, el 67 %, se encuentra en el interior de las células, es decir, se trata de fluido intracelular. El resto se distribuye en tres espacios extracelulares diferentes: el intersticial, que es el que se encuentra entre las células de los diferentes tejidos y supone el 26 % del total del organismo; el plasma sanguíneo, es decir, la sangre desprovista de todos sus orgánulos integrantes, que supone un 7 % del total; y el líquido cefalorraquídeo, incluido en las cavidades que envuelven y amortiguan al sistema nervioso, que supone algo menos del 1 % del resto de todos los fluidos orgánicos.

Las paredes celulares son membranas lipídicas semipermeables, es decir, membranas que dejan pasar a través de ellas pequeñas moléculas, como las de agua, pero impiden el paso de otras de mayor tamaño. Las membranas celulares están surcadas de *acuaporinas*, unas proteínas que funcionan como miniconductos o canales transmembrana que permiten que el agua pueda entrar o salir de las células, movida por fuerzas osmóticas reguladoras. Cuando una membrana semipermeable separa dos compartimentos

como el del interior y el del exterior de una célula y uno de ellos tiene más concentración de sal que el otro, el agua, atravesando la membrana, tiende a fluir desde el compartimento donde hay menos sal a aquel donde hay más concentración de ella.

Así, cuando sudamos perdemos agua del espacio extracelular haciendo entonces que ese espacio tenga una mayor concentración de sal y absorba agua del interior de las células. La solución más concentrada actúa siempre como una esponja que absorbe agua desde la solución menos concentrada hasta llegar a un equilibrio entre ambas. Ello se debe a fuerzas eléctricas que radican en los átomos y moléculas del soluto y el agua disolvente, llamadas «fuerzas osmóticas», que son, por tanto, muy importantes en los tejidos orgánicos para regular la distribución de fluidos entre sus diferentes compartimentos. Gracias a la *ósmosis*, el agua puede entrar o salir convenientemente de las células y los tejidos para regular su funcionamiento.

La *osmolaridad* es la concentración de soluto, como sales o carbohidratos, que hay en una disolución. En el líquido extracelular de los mamíferos la osmolaridad normal es del 0,9 %, lo que significa que hay 0,9 gramos de cloruro sódico por cada 100 gramos de fluido. Esa disolución es el llamado *suero fisiológico*. Una concentración isotónica es la propia del mismo. Cuando el porcentaje de sales es superior al 0,9 % la solución es hipertónica y, cuando es inferior a esa cifra, es hipotónica. Concentraciones superiores o inferiores a la del suero fisiológico, es decir, hipertónicas o hipotónicas, pueden dificultar las reacciones químicas necesarias que tienen lugar en las células para el buen funcionamiento de los tejidos y órganos del cuerpo. La homeostasis de fluidos tiende siempre a mantener isotónico el suero fisiológico extracelular controlando y regulando la cantidad de agua y sales del organismo gracias a órganos especializados como los riñones y a estructuras del cerebro que vigilan y controlan su funcionamiento.

El riñón y la regulación hidromineral

El riñón es el órgano encargado de controlar la pérdida de agua y sales por la orina. Lo hace atendiendo a dos hormonas que le llegan

por la sangre que lo irriga, la *vasopresina* u *hormona antidiurética*, que, como su nombre indica, impide la *diuresis*, es decir, la pérdida de agua por la orina, y la *aldosterona*, una hormona corticomineral que impide la pérdida de sales por la orina. La vasopresina se fabrica en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y la aldosterona en la corteza de las glándulas suprarrenales.

Las nefronas

Por los riñones pasa regularmente toda la sangre del organismo y, allí, un filtrado de la misma permite la eliminación por la orina de agua, electrolitos y muchas moléculas y metabolitos residuales de procesos fisiológicos, medicamentos ingeridos u otros productos de desecho. Cada riñón consta de aproximadamente un millón de unidades estructurales y funcionales llamadas *nefronas*. Cada una de ellas consiste en un pequeño sistema de conductos situados adyacentes a los vasos sanguíneos que irrigan el riñón. La presión hidrostática hace que la sangre de los vasos sanguíneos se filtre hacia los túbulos de la nefrona, donde sigue circulando y cambiando su composición hasta formar la orina. De ese modo, cada riñón, en lugar de ser un único y gran filtro, consiste en un millón de ellos muy pequeños, las nefronas, todas las cuales acaban sumando su filtrado al verterlo en un tubo colector de la pelvis renal, de ahí la recién formada orina va al uréter y finalmente a la vejiga, donde espera ser eliminada.

En su recorrido por cada nefrona la sangre filtrada pasa sucesivamente por el glomérulo, una estructura globular que contiene la *cápsula de Bowman*, donde se realiza el filtrado de la sangre, un tubo contorneado proximal, el asa de Henle y un túbulo contorneado distal. Todas esas estructuras y túbulos componen las diferentes y sucesivas partes de cada nefrona que recorre la sangre filtrada antes de llegar al colector final en la pelvis renal.

El modo básico de funcionamiento de cada nefrona consiste en filtrar sangre por exceso y recuperar después por reabsorción hacia los vasos sanguíneos parte de ese filtrado en la última parte de sus túbulos y conductos. La cantidad de agua y sales reabsorbida en esos túbulos depende, respectivamente, de la cantidad de

vasopresina y de aldosterona presente en la sangre circulante. A su vez, la cantidad circulante de esas hormonas está bajo control de estructuras cerebrales implicadas en la homeostasis hidromineral, como veremos más adelante.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona

Cuando se produce alguna de las situaciones en las que por falta de agua o por enfermedad hay una disminución del volumen y la presión plasmática, o cuando aumenta la sal y la osmolaridad del plasma sanguíneo, las células yuxtaglomerulares del riñón detectan esa disminución en la sangre que las irriga y secretan *renina*. Esta es una enzima que cataliza la conversión de una proteína angiotensinógena secretada en el hígado y presente en la sangre circulante en angiotensina I que, a su vez, cuando pasa por los pulmones, una nueva enzima convierte enseguida en *angiotensina II*, una hormona con gran potencia vasoconstrictora, es decir, con gran capacidad para aumentar la presión sanguínea.

Los efectos renales y sistémicos de la angiotensina II son de gran importancia para la homeostasis hidromineral. Su potencia vasoconstrictora es posible gracias a que estimula las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y provoca así su contracción y, con ella, el aumento de la presión sanguínea en los vasos estimulados. De ahí que un importante tratamiento anti-hipertensión consista precisamente en administrar a los pacientes medicamentos antiansiotensinógenos, es decir, como el *lisinopril*, que inhiben el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II.

Por otro lado, la angiotensina II estimula la secreción de la vasopresina desde la *neurohipófisis*, el lugar donde la hormona antidiurética se acumula tras ser sintetizada por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La vasopresina liberada alcanza entonces los riñones por la circulación y estimula allí la reabsorción de agua en los túbulos distales de las nefronas. Actúa también, como veremos, en el cerebro aumentando la sed. La angiotensina II estimula además la liberación de aldosterona desde la corteza de las glándulas suprarrenales. La aldosterona liberada actúa también en las nefronas renales

aumentando la reabsorción de sodio y excretando potasio y iones de hidrógeno por la orina.

Otro efecto no menos importante de la angiotensina II consiste en activar neuronas del SNS que tienen también un efecto vasoconstrictor. La vasoconstricción sinérgica de ambos, la angiotensina II y el SNS, hace que se reduzca la cantidad de sangre que se filtra en los glomérulos de las nefronas disminuyendo de ese modo el volumen de orina y contribuyendo a mantener el volumen y la presión sanguínea.

El *sistema renina-angiotensina-aldosterona* es un sistema neuroendocrino que, basado en los riñones y con el auxilio del cerebro, regula la presión sanguínea, el volumen de fluido extracelular y el equilibrio corporal de sodio y potasio.

La regulación cerebral de la sed y el equilibrio hidromineral

Cuando hace mucho tiempo que no bebemos, cuando estamos enfermos y vomitamos o tenemos diarrea, cuando tenemos un accidente y sangramos o cuando hace mucho calor o hemos hecho ejercicio físico intenso y sudamos, el volumen y la presión del plasma sanguíneo disminuyen. El cerebro capta esos cambios en la sangre y genera un tipo de sed llamada *sed volémica* que nos motiva a buscar agua y a beber para restaurar la normalidad en el volumen y la presión sanguínea.

Un mecanismo diferente que dispara también la sed es el que tiene lugar cuando ingerimos comidas saladas que aumentan la osmolaridad, es decir, comidas que aumentan la concentración de sales en la sangre circulante. En este otro caso, el tipo de sed que el cerebro genera se llama *sed osmótica*, pero la sensación que tenemos de la misma no se diferencia de la que produce la sed volémica. Las personas, por tanto, no tenemos sensaciones diferentes cuando la sed se debe a la disminución de la presión sanguínea o cuando se debe al exceso de sales en el plasma. La sed se siente siempre del mismo modo, como una respuesta

homeostática a cambios que ocurren en la sangre.

Cómo detecta el cerebro los cambios de presión y sal en la sangre

A mitad de los años cincuenta, el investigador sueco Bengt Andersson observó que la infusión de una solución hipertónica de sal en el hipotálamo de la cabra hacía que el animal no dejara de beber, como si experimentara una intensa e insaciable sed. Fue uno de los primeros experimentos que llevaron al descubrimiento de la *lámina terminal* (LT), una pequeña región del cerebro, anterior y ventral al tercer ventrículo, que controla las señales de la sangre implicadas en la homeostasis hidromineral.

La LT se compone de tres pequeñas estructuras, dos de las cuales, el *órgano subfornical* (OSF) y el *órgano vasculoso de la lámina terminal* (OVLT), son órganos circunventriculares, pues rodean al tercer ventrículo, y sus neuronas quedan fuera de la barrera hematoencefálica, lo que les permite un acceso directo de la sangre circulante.

Algunas neuronas del OSF y del OVLT son osmosensitivas, ya que aumentan su actividad cuando el fluido extracelular se hace hipertónico y, además, las activa la presencia en la sangre circulante de angiotensina II, hormona que, como ya vimos, se genera rápidamente en el plasma sanguíneo cuando cae su volumen o presión. Esas mismas neuronas reciben también señales de la presión periférica de la sangre gracias a los barorreceptores, unos receptores de presión que hay en el corazón y otros lugares del sistema circulatorio.

El OSF contiene al menos dos poblaciones de neuronas con efectos opuestos sobre la conducta de beber: una glutamatérgica, que promueve el beber y un consumo moderado de sodio, y otra gabaérgica, que suprime la sed. Se estimulan por las mismas señales que originan la sed, como los cambios en la osmolaridad o en el volumen y la presión plasmáticas. El tercer componente de la LT es el *núcleo preóptico mediano* (NPOm) del hipotálamo, cuyas neuronas, al quedar cubiertas por la barrera hematoencefálica, no pueden acceder directamente a la sangre, pero reciben señales

neuronales también relacionadas con la homeostasis hidromineral.

A partir de esas señales se disparan mecanismos que generan sed y apetito de sales, para regular la presión sanguínea y la tasa cardíaca y para modular la retención de agua y de sodio en los riñones. Todo ello se realiza de modo conveniente para mantener o restaurar la homeostasis hidromineral.

Podemos decir que las neuronas del OSF y el OVLT, junto con las del NPOm, constituyen un centro de integración de las señales sanguíneas de presión y osmolaridad plasmáticas necesarias para controlar la sed y el equilibrio de fluidos. Veamos ahora con más detalle cómo funcionan esas señales.

La homeostasis hídrica

Una vez estimuladas por señales del plasma sanguíneo, los principales objetivos de las neuronas del OSF para generar la sed son el NPOm y el OVLT. Lo sabemos porque la estimulación optogenética específica de las proyecciones neuronales del OSF hacia esas dos estructuras promueve la sed en ratones. Igualmente sabemos que cuando un ratón sediento empieza a beber, la detección de agua en su boca hace que las neuronas del OSF se inhiban rápidamente, antes incluso de que cambie la composición del plasma sanguíneo. Esa inhibición está además ajustada temporalmente al acto de lamer en los ratones, lo que permite a las neuronas del SFO rastrear la cantidad de agua ingerida, por lo que, de algún modo, esas neuronas calculan la inminente restauración de la homeostasis hídrica.

Además, la temperatura del líquido ingerido parece importante, porque, aunque la detección de agua en la boca inhibe la actividad de las neuronas del OSF, lo hace más la ingestión de agua fría que la de agua caliente, e incluso la introducción de un objeto metálico frío en la boca es capaz de inhibir esas neuronas. Eso parece explicar por qué sentimos que los líquidos fríos sacian más la sed que los calientes.

Los resultados de los experimentos con roedores sugieren que las neuronas OSF controlan la ingesta de agua comparando la necesidad fisiológica de la misma, que miden monitorizando la sangre, con la cantidad de agua recientemente ingerida, que miden rastreando señales en la cavidad orofaríngea, un modelo de funcionamiento que explica cómo el beber apaga rápidamente la sed. Las fibras sensoriales que inervan el estómago, el duodeno y los vasos sanguíneos del hígado también participan en ese control inhibitorio de la sed que tiene lugar inmediatamente cuando bebemos.

La homeostasis mineral

La estimulación mediante optogenética de las proyecciones de las neuronas del OSF al *núcleo cama de la estría terminal* (BNST, por su sigla en inglés *Bed Nucleus of the Stria Terminalis*), una pequeña estructura del centro del cerebro asociada a la amígdala, hace que los ratones aumenten su consumo de sodio, lo que significa que esa vía y ese núcleo son importantes para controlar el apetito de sales. De hecho, ahora creemos que el BNST, especialmente su parte ventrolateral, es un centro de convergencia para ese control, pues sobre él actúan indirectamente dos importantes hormonas sinérgicamente implicadas en el mismo, la angiotensina II y la aldosterona.

La angiotensina II, como ya vimos, hace que en el riñón se retenga la sal que no conviene perder por la orina. En el cerebro, la angiotensina II estimula el apetito de sal. Cuando se inyecta intravenosamente en los ventrículos cerebrales de las ratas se estimula intensamente su ingesta de sodio, incluso en concentraciones tan altas que normalmente las ratas las rechazan. Cuanta más angiotensina II se inyecta, más apetito de sal produce. Esto lo hace activando un pequeño grupo de neuronas glutamatérgicas del núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco del encéfalo, las cuales precisamente se activan cuando el animal

está privado de sales.

Esas neuronas parecen, por tanto, señalizadoras de que falta sal en el organismo, lo que se confirma porque su estimulación es necesaria y suficiente para activar el consumo de sodio en los ratones. Es posible que promuevan también el apetito de sal activando las del BNST. Se ha comprobado, además, que la angiotensina II aumenta la sensibilidad al gusto dulce e influye, por tanto, no solo en la conducta de beber, sino también en la de comer.

Por otro lado, un reciente trabajo ha mostrado que los ratones alimentados durante 12 semanas con una dieta de 8 a 16 veces más sal que la normal tuvieron problemas para aprender tareas de reconocimiento de objetos, laberintos y conducta de fabricación de nidos. Esa pérdida de capacidades cognitivas cuando hay un exceso de sal en el organismo viene a ser una razón más, y no menos importante, para que la homeostasis mineral funcione adecuadamente.

Podemos considerar el BNST como el principal centro cerebral implicado en la regulación de sales del organismo. Para producir apetito de sal, sus neuronas se activan por hormonas como la angiotensina II o la aldosterona, directamente o a través de otras estructuras cerebrales como el OSF o el NTS.

La regulación neuroendocrina

Las neuronas del OSF controlan también a otras neuronas especializadas de los *núcleos paraventricular* (PVH, de la sigla en inglés *Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus*) y *supraóptico* (NSO) del hipotálamo, que son los que sintetizan la hormona vasopresina; de ese modo controlan su liberación a la parte posterior de la hipófisis (*neurohipófisis*), donde se acumula hasta que se vierte en la circulación sanguínea cuando el organismo se deshidrata para evitar entonces la diuresis. La producción y la liberación de vasopresina está entonces bajo control directo de vías

descendentes desde las neuronas de la LT.

El núcleo SQ del hipotálamo, centro principal, como vimos, de regulación de los ritmos circadianos, también parece tener un cierto control sobre la homeostasis hídrica, pues algunas de sus neuronas, que proyectan al OVLT, son más activas en las horas inmediatamente anteriores al sueño, lo que puede activar la sed y el incremento de bebida antes de ir a dormir. Eso podría impedir los pequeños incrementos y decrementos en la osmolaridad y el volumen plasmático que pueden ocurrir durante el sueño. El control de la sed por parte del núcleo SQ puede también prevenir la deshidratación nocturna estimulando la ingesta de agua antes del sueño y promoviendo después la retención de agua durante el mismo.

Digamos para acabar que las ingestas de comida y agua las coordinan también los mecanismos homeostáticos. La estimulación de la *sed prandial*, es decir, de la que se produce durante la comida, es necesaria para contrarrestar el incremento en la osmolaridad plasmática debido a la absorción de sales y otros osmolitos en la comida ingerida. Inversamente, la deshidratación suprime potencialmente la ingesta de comida cuando no hay agua disponible.

Alteraciones de la sed y el equilibrio hídrico

La ingesta de agua es un comportamiento condicionado por numerosas variables. Aparte de depender de muchas variaciones propias de cada persona, otros importantes factores que la determinan son el clima, las costumbres sociales y, por supuesto, la disponibilidad de líquidos. No obstante, la variabilidad normal de la ingesta está generalmente bien ajustada gracias a los mecanismos homeostáticos anteriormente explicados.

Dos situaciones de gravedad en que pueden estar alterados los mecanismos básicos de control hidromineral son la diabetes mellitus y la diabetes insípida. La *diabetes mellitus* es una enfermedad en la que, por falta de insulina o por mal funcionamiento de la misma, las células del cuerpo no captan suficientemente la glucosa que necesitan para funcionar y hacen

que ese azúcar se acumule en la sangre y se pierda por la orina. En su recorrido renal, la glucosa, por ósmosis, arrastra agua produciendo entonces deshidratación y activando los mecanismos neuronales de la sed. La administración conveniente de insulina evita esas consecuencias.

La *diabetes insípida*, por su parte, es una enfermedad que también origina una excesiva orina y una sed y un consumo de agua excesivos, pero su causa no es un déficit de insulina, sino algún tipo de daño en la región hipotalámico-hipofisaria del cerebro, que tiene como consecuencia alteraciones en la producción y la liberación de la vasopresina, la hormona antidiurética. Puede ser al menos de dos tipos: diabetes insípida central, cuando su causa está en los mecanismos de producción y liberación de la vasopresina en el cerebro o la neurohipófisis, o diabetes insípida nefrogénica, cuando el problema radica en que la vasopresina no es efectiva para impedir la pérdida de agua en los riñones.

Son diversas las causas que pueden llevar a alteraciones como la deshidratación o cambios en la osmolaridad plasmática, entre las que no hay que descartar las relacionadas con enfermedades u otras alteraciones ajenas al propio control hidromineral que hemos analizado y que el organismo realiza continuamente. Por ello, cualquier persona que sufra trastornos o alteraciones relacionadas con la ingesta de bebida debe someterse a una exploración general de su estado de salud y descubrir de ese modo las causas de su alteración.

5

Conducta sexual y parental

Podemos fallecer por deshidratación si no bebemos, o por inanición si no comemos, pero nadie muere o enferma por no tener conducta sexual. Eso hace de la sexual una motivación incentiva más que homeostática, es decir, que no pretende satisfacer una necesidad vital del organismo y lo único que busca es el placer por el placer. Pero la historia y la realidad cotidiana demuestran que, aun no siendo algo necesario para sobrevivir, el sexo puede mover montañas. De él derivan, además de satisfacciones, celos, discordias, querellas y denuncias, mentiras, negocios, enfermedades, agresiones, violencia y asesinatos. En la historia el sexo ha sido también expresión de poder, hoguera de vanidades, moneda de cambio y, por supuesto, generador de odios, de profundos y duraderos odios. Pero, si no es algo biológicamente necesario, ¿de dónde viene su fuerza?, ¿cuál es su naturaleza? Eso es lo primero que nos aprestamos a explicar.

Por qué existe el sexo

> El sexo es una trampa de la naturaleza para no extinguirse.
>
> Friedrich Nietzsche
> (1844-1900)
> Filósofo alemán

La evolución biológica no es teleológica, es decir, no persigue un fin previsto, como la génesis de un superhombre o algo por el estilo. Funciona por ensayo y error, y genera muchos seres que pueden adaptarse o no a su entorno y sobrevivir o morir. Los humanos somos el logro más avanzado de la evolución, pero quién sabe cuántos miles de especies que no fueron capaces de adaptarse a su medio y sobrevivir se han quedado por el camino. El naturalista británico Charles Darwin
(1809-1882)
concibió la *selección natural* como el mecanismo por el que tiene lugar la evolución de los seres vivos, el cambio desde los unicelulares y más primitivos hasta nosotros, los seres humanos complejos. Según su teoría, la naturaleza es pródiga en la producción de numerosos seres de distintas especies que, sin embargo, incluso dentro de la misma especie no son todos exactamente iguales; solo aquellos que nacen con determinadas características son capaces de sobrevivir y reproducirse.

Pero Darwin desconocía los factores de la herencia, es decir, ignoraba la existencia de los genes, pues ese conocimiento llegó mucho después de sus proposiciones sobre el modo en que evolucionan los seres vivos. No podía por tanto entender cómo un ser primitivo se convierte en un ser más complejo. Para ello fue necesario el trabajo de un monje naturalista, Gregory Mendel
(1822-1884),
que se tomó la molestia de cruzar entre sí sucesivas generaciones de guisantes de huerta, un tedioso y paciente trabajo que le llevó a descubrir las leyes de la herencia biológica mucho antes de que se conociera la existencia de los genes. Su trabajo le permitió descubrir que los factores hereditarios, fueran los que fuesen, no se combinan, pues pasan intactos de progenitores a descendientes. Igualmente descubrió que cada progenitor transmite solo la mitad de sus factores hereditarios a sus descendientes, que unos factores dominan sobre otros y que diferentes descendientes de los mismos progenitores reciben diferentes grupos de factores hereditarios.

Los genes, replicantes inmortales

Pero todavía hubo que esperar hasta principios del siglo XX para que el biólogo estadounidense Thomas Hunt Morgan
(1866-1945)
y sus estudiantes de la Universidad de Columbia reactivaran las ideas de Mendel y descubrieran los factores hereditarios en los *cromosomas* de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*. En 1905, el biólogo inglés William Bateson llamó por primera vez «genes» a esos factores y, en 1933, Thomas Morgan recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina precisamente por haber demostrado que los cromosomas son portadores de los genes.

Años más tarde, la joven química inglesa Rosalind Franklin
(1920-1958)
proporcionó a los también futuros premios Nobel James Watson y Francis Crick las fotografías de rayos X que les permitieron descubrir la estructura de doble hélice del material cromosómico, es decir, la estructura del *ácido desoxirribonucleico* (ADN). No tardó entonces en conocerse el *genoma humano*, un conjunto de 23 pares de cromosomas, cada uno de ellos proveniente de un progenitor, portadores de los miles de genes que caracterizan a nuestra especie y ubicados en los núcleos de todas y cada una de las células del cuerpo.

Sin ese conocimiento, el biólogo Richard Dawkins no hubiera podido llegar a la conclusión de que lo que se perpetúa en la evolución biológica son precisamente los genes, pues, idénticos o modificados, pasan de progenitores a descendientes y de generación a generación. En su ya canónica obra de 1976 *El gen egoísta*, uno de los más relevantes y apasionantes libros de la historia de la biología, Dawkins consideró a los genes *replicantes inmortales*. Su plausible planteamiento convierte a las personas y animales en meros portadores de genes, en taxis o vehículos que acaban desapareciendo al envejecer, aunque no sin antes haber transferido sus genes a sus jóvenes descendientes, donde siempre tendrán más garantizada su supervivencia y replicabilidad.

Ciertamente, ninguna persona de hoy estaba viva doscientos años atrás, pero todos nosotros llevamos en nuestros cromosomas genes que, idénticos o modificados, estaban ya en los seres vivos que habitaban nuestro planeta hace millones de años. Los genes, o conjuntos de ellos, se convierten así en las unidades básicas sobre

las que opera la selección natural inicialmente propuesta por Charles Darwin. Su supervivencia eterna parece un destino forzado por la naturaleza, hasta el punto de que se ha llegado a decir que la gallina no es más que un invento del huevo para poner más huevos.

Pero antes incluso de conocerse esos planteamientos de primacía de los genes, el propio Darwin hubo de intuir la *selección sexual*, un mecanismo complementario a su teoría de la selección natural que permite entender por qué la evolución había desarrollado en los animales características aparentemente muy poco adaptativas y contradictorias con su teoría de la selección natural. Entre ellas se encuentran, por ejemplo, la bella cola llena de ocelos (ojos) del macho del pavo real, atractiva para los depredadores, o el comportamiento altruista, por el que el individuo se sacrifica a sí mismo para favorecer a otros de su misma especie, como hace el ratoncillo de la pradera que se expone al águila depredadora avisando mediante gritos a sus congéneres de la presencia de la rapaz para que estos se protejan.

Las ventajas de la reproducción sexual

Un sencillo y elemental planteamiento nos llevaría a pensar que la mejor forma de reproducción de los seres vivos podría consistir en hacer copias de los ya existentes. Sería un tipo de reproducción asexual, es decir, sin necesidad de parejas sexuales, donde la plantilla básica, que, como veremos más adelante, suele ser la de la hembra, haría innecesaria la existencia de los machos. Alternativamente, el sistema de reproducción sexual, en el que machos y hembras tienen que combinar sus células germinales reproductoras, presenta muchos inconvenientes, pues el modo de apareamiento, es decir, la copulación, conlleva un alto coste en muchas especies, particularmente en la naturaleza primitiva.

Por parte de los machos, la reproducción sexual requiere tiempo y esfuerzo para atraer parejas, defenderlas y copular. Durante el cortejo y la copulación, los actores son muy vulnerables a la depredación y el propio acto de copular supone siempre cierta violencia, pues puede producir daños físicos y transmisión de enfermedades entre ambos sexos. Existe, además, el peligro de que

los genes que aporte cada miembro de la pareja sean recesivos y se origine un proceso de *homocigosis* que puede dar lugar a características hereditarias inconvenientes en los descendientes. Todo ello sin olvidar que los machos han de competir con otros machos de su misma especie para ganar acceso a las parejas sexuales. Ni que decir tiene que ninguno de esos costos resulta comparable al de la gestación y parto, a cargo siempre de la hembra.

No obstante, frente a esa larga lista de duros inconvenientes, la reproducción sexual aporta una ventaja fundamental al proceso evolutivo, que es la de originar variabilidad genética. Eso significa que la reproducción sexual, a diferencia de la asexual, produce individuos diferentes, es decir, con capacidades distintas y variadas que les permitirán o no adaptarse a los inesperados e inevitables cambios ambientales. Si todos los descendientes nacieran con las mismas características y estas no se adaptasen a las condiciones de supervivencia del medio en el que nacen y viven, todos ellos podrían perecer extinguiendo así la línea generacional.

Pero si gracias a la variabilidad genética que proporciona la reproducción sexual nacen muchos individuos con diferentes características, algunas de ellas pueden ser adaptativas a su medio y permitir a sus portadores sobrevivir y reproducirse. En las aves, por ejemplo, los polluelos nacidos con cuellos más largos llegarían prioritariamente a la boca de la madre cuando les trae alimento, lo que les proporciona más capacidad de supervivencia que a sus polluelos hermanos con cuellos más cortos. Igualmente, los largos cuellos de las jirafas han evolucionado para poder alcanzar la comida en las ramas altas de los árboles. La supervivencia de los más aptos es, precisamente, lo que propuso Darwin en su teoría de la selección natural.

La variabilidad genética permite entonces que nazcan individuos capaces de adaptarse y superar aquellos cambios del entorno que puedan generar inconveniencias o enfermedades, y permite también mejorar los genes para superar el deterioro natural que con frecuencia tiene lugar en el ADN. Todo ello sin olvidar que, a la hora de hacer progresar a los recién nacidos, la existencia de dos progenitores, es decir, la presencia del macho y la *conducta parental* supone siempre una gran ventaja, pues una hembra sola no

puede incubar, defender los huevos y buscar comida al mismo tiempo.

Una prueba práctica e ilustrativa de las ventajas de la reproducción sexual frente a la asexual la tenemos en el pulgón, un insecto de la familia de los áfidos que posee dos formas de reproducción, sexual y asexual. Cuando habita en un ambiente estable, es decir, poco cambiante en temperatura, luz, humedad, etc., se reproduce asexualmente, pero cuando el entorno es cambiante lo hace de forma sexual y combina factores hereditarios que dan lugar a la variabilidad genética requerida en los descendientes para que al menos algunos puedan afrontar los cambios ambientales que resulten inconvenientes.

Si, entonces, la reproducción sexual es beneficiosa para la adaptación al medio, es necesario garantizar que los animales de distinto sexo se atraigan y copulen, y es por eso por lo que, en el curso de la evolución, acaban desarrollando también características físicas propias de cada sexo, como la cola del pavo real o el cortejo, que, aunque tengan el inconveniente de exponerlos a depredadores, tienen la gran ventaja de atraer parejas del sexo opuesto para copular y reproducirse.

De ese modo, podemos decir que si la selección natural sirve para promover características favorecidas por causas no sexuales, como una mayor eficiencia metabólica o cualquier rasgo que permita evitar depredadores, la selección sexual sirve para promover características que favorezcan la atracción entre parejas y la conducta reproductora. La cola del pavo real puede atraer a los depredadores, pero atrae sobre todo a las hembras de su especie, que, fascinadas por el encanto de los ocelos, aceptan la copulación con el macho. Ambos tipos de selección, la natural y la sexual, operan conjuntamente y, como ya habrá intuido el lector, no parecen conducir a otra cosa que a garantizar en lo posible la vida de los genes, los replicantes inmortales. Esa, para muchos, es la razón biológica más poderosa que subyace a la evolución del sexo.

El desarrollo y la diferenciación sexual

En los núcleos de todas y cada una de las células de nuestro cuerpo,

sean las neuronas, los hepatocitos, las células musculares, las de la piel o las de cualquier otro tejido orgánico, se hallan los 23 pares de cromosomas que llevan en sus genes la información necesaria para construir nuestro cuerpo y desarrollar todas sus funciones, somáticas y mentales. Veintidós de esos pares son los cromosomas somáticos, cuyos genes llevan la información para formar el cuerpo humano básico. Otro par, el que hace 23, son los cromosomas sexuales, cuyos genes llevan la información que, incidiendo sobre el cuerpo básico, establece las diferencias anatómicas, cerebrales, mentales y de comportamiento entre hombres y mujeres. Un *cromosoma* de cada par procede del padre y el otro, de la madre. Se calcula que el genoma humano, es decir, sus 23 pares de cromosomas, contiene alrededor de 20 000 genes.

Cromosomas sexuales, gónadas y gametos

Los dos cromosomas sexuales de las mujeres son iguales y se denominan XX. Los de los hombres son diferentes y se denominan XY. Los cromosomas X son mayores en tamaño y número de genes que los Y. Como las mujeres tienen en sus células dos copias del cromosoma X, uno de ellos está en gran parte desactivado.

Las células de los diferentes órganos y tejidos del cuerpo se reproducen mediante un proceso llamado *mitosis*, por el cual una célula madre da lugar a dos células hijas iguales, cada una de ellas con dos cromosomas en cada par (células diploides). Gracias a esa reproducción crecen los órganos y el cuerpo. Pero en las *gónadas*, es decir, en los ovarios de la mujer y en los testículos de los hombres, el proceso es diferente. Se llama *meiosis* y da lugar a células con un único cromosoma (células haploides). Las células producidas en las gónadas son los *gametos*, es decir, los *óvulos* en los ovarios femeninos y los *espermatozoides* en los testículos masculinos.

En cada división de la meiosis femenina, los ovarios producen dos óvulos, cada uno de ellos con un cromosoma X. En cada división de la meiosis masculina, los testículos producen dos espermatozoides, uno con un cromosoma X y otro con un

cromosoma Y. Por tanto, al copular un hombre y una mujer, el *óvulo* femenino, que siempre es X, puede fecundarse tanto por un *espermatozoide* también X como por un espermatozoide Y. Si la fertilización da como resultado una nueva célula diploide XX, nacerá una niña. Si el resultado es una nueva célula diploide XY, nacerá un niño. Es decir, el sexo lo determina siempre la aportación masculina, el tipo de espermatozoide que fecunda el óvulo femenino.

Desarrollo de las gónadas y los órganos sexuales externos e internos

El óvulo fecundado o *cigoto* inicia un complejo proceso de formación y crecimiento del embrión en el útero materno que acabará con el nacimiento de un nuevo ser al cabo de nueve meses. Los cromosomas somáticos que lleva el cigoto determinarán la construcción y el desarrollo general del cuerpo, mientras que los sexuales harán que ese cuerpo que se va formando y su cerebro sean de uno u otro sexo. Una de las primeras cosas que se desarrolla en el embrión son las gónadas. Si el cigoto es XY, el cromosoma Y lleva un gen que expresa una proteína que hará que ciertas células desarrolladas al mismo tiempo en el embrión (las gónadas primordiales) se conviertan en testículos, y si el cigoto es XX, esas mismas células se convertirán en ovarios. A los pocos días, los testículos ya estarán fabricando *andrógenos* como la testosterona, es decir, hormonas sexuales masculinas. Los ovarios, a su vez, fabricarán estrógenos, hormonas sexuales femeninas. La denominación «hormonas sexuales» es, por tanto, equivalente a «hormonas gonadales».

En el tercer mes de gestación, si hay testículos los andrógenos que produzcan (testosterona y dihidrotestosterona) harán que otro grupo de células del embrión (el *sistema de Wolf*) se convierta en los órganos sexuales internos del hombre, es decir, en la próstata, los conductos deferentes y las vesículas seminales. Si, por el contrario, las gónadas formadas son ovarios y, por tanto, no hay andrógenos, un grupo diferente de células (el *sistema de Müller*) se convertirá en los órganos sexuales internos de la mujer, es decir, en

el útero, las trompas de Falopio y el interior de la vagina.

Uno de cada 20 000 bebés puede nacer con el llamado *síndrome de insensibilidad a los andrógenos*, que se caracteriza porque, aunque la persona es genéticamente masculina (XY), los andrógenos que producen sus testículos no funcionan correctamente por alteraciones en los receptores sobre los que actúan. Por eso, el niño puede nacer y desarrollarse con cierta apariencia de niña al tener rasgos poco masculinos, como un pene poco desarrollado o la incapacidad de los testículos para hacer descender el escroto, entre otros rasgos anómalos.

Algunas personas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos han tenido problemas para ser aceptadas en pruebas femeninas de atletismo, debido a que los análisis genéticos mostraron su genotipo masculino (XY). Era injusto, ya que, al no tener efecto sus hormonas masculinas, las jóvenes no disponían frente a las otras participantes de las ventajas de una mayor fortaleza física que en general tienen los hombres. Un caso particular fue el de la viguesa María José Martínez Patiño, velocista y una de las promesas europeas en 100 metros vallas. Aunque finalmente los tribunales le llegaron a dar la razón, sus marcas no le permitieron clasificarse para los Juegos Olímpicos de Seúl 88 ni para los de Barcelona 92.

Otra anomalía del desarrollo es el *síndrome de Turner*, que se observa en personas con apariencia general de mujer, aunque solo tienen un cromosoma X y no desarrollan ovarios, pero sí el resto de los órganos sexuales internos femeninos. Pueden tener una inteligencia normal, pero son de baja estatura, no desarrollan pechos, no tienen una pubertad normal y no pueden quedarse embarazadas.

Los órganos sexuales externos de mujeres y hombres se desarrollan sobre el tercer mes de gestación a partir de otro grupo de células indiferenciadas del embrión, es decir, a partir de un grupo precursor bipotencial. Si hay testosterona, esas células acabarán convirtiéndose en un pene, escroto, etc. Si no la hay, se convertirán en una vagina, clítoris y las partes genitales externas de la mujer.

Si el espermatozoide que fertilizó al óvulo tiene un cromosoma Y, habrá testículos, testosterona y órganos sexuales masculinos. Pero si no hay cromosoma Y, lo que se desarrolla son hembras. Por ello se ha llegado a decir que la masculinización es un proceso activo del desarrollo y que la plantilla básica es la femenina. Pero ahora sabemos que también hay hormonas y posiblemente genes que funcionan para impedir la masculinización de las hembras, por lo que no está nada claro que la feminización sea un proceso pasivo.

Las hormonas sexuales también programan el cerebro de machos y hembras

Las *hormonas sexuales*, andrógenos y estrógenos, además de desarrollar los órganos sexuales, sirven también para asignar uno u otro sexo al cerebro en desarrollo. Este, por tanto, también tiene sexo. Los procesos de masculinización y feminización del nuevo ser ocurren durante un período crítico de desarrollo prenatal, fuera del cual las hormonas sexuales ya no tienen efecto.

En roedores, que es donde más se ha investigado, ese período empieza en el momento en que se inicia la producción de andrógenos en el macho. En personas, los andrógenos fabricados por los testículos del feto hacia la décima semana de gestación llegan por la sangre al cerebro y se convierten en estrógenos en el interior de las neuronas gracias a una enzima llamada «aromatasa» y a un proceso conocido como «aromatización de los andrógenos». Esos estrógenos, fabricados en grandes cantidades, afectan a los genes de las neuronas y masculinizan el cerebro, lo que significa que establecen en él unos circuitos neuronales permanentes que, al ser activados en el futuro adulto, darán lugar a la motivación y conducta sexual propia de los machos. No deja de ser paradójico que, para masculinizar al cerebro, los andrógenos masculinos tengan que convertirse en estrógenos en el interior de las neuronas.

Si el cerebro no se masculiniza durante esos períodos críticos del desarrollo, los circuitos neuronales formados serán diferentes a los de los machos y la motivación y conducta sexual resultante en el futuro adulto será la de hembra. Por tanto, para que un adulto

varón sienta motivación y presente la conducta sexual propia de su sexo, su cerebro debe programarse para ello mediante las hormonas sexuales cuando se está formando en el embrión y el seno materno. A esa programación se la suele llamar también *efectos organizacionales de las hormonas durante el período embrionario*.

Pero ¿por qué entonces los estrógenos propios de las hembras no masculinizan su cerebro como el de los machos? La explicación es que en el feto, tanto de los machos como de las hembras, hay altos niveles de una proteína, la *alfafetoproteína*, que se liga a los estrógenos que circulan por la sangre materna secuestrándolos y protegiendo de ese modo al cerebro femenino de su influencia. Los andrógenos del varón sí que llegan al cerebro y es dentro de las neuronas donde se convierten en estrógenos, quedando a salvo de la alfafetoproteína. En definitiva, solo los machos tienen altos niveles de estrógenos intracerebrales y, por ello, su cerebro se masculiniza. Como era de esperar, cuando la alfafetoproteína se elimina experimentalmente de la circulación materna, los estrógenos llegan al cerebro y masculinizan también a las hembras.

El sistema inmunológico también interviene en la masculinización del cerebro y la diferenciación sexual

En el cerebro, además de las neuronas, hay abundancia de otras células, las *gliales*, que le sirven de apoyo y complemento para realizar muchas de sus funciones. Uno de los tres tipos de células gliales del cerebro es la *microglía*. Son unas células muy pequeñas que pertenecen al sistema inmunológico, pues producen sustancias inflamatorias, como las citoquinas o las prostaglandinas, que participan en la vigilancia inmunológica para defender a las neuronas de ataques de patógenos e infecciones. Ahora sabemos que esas sustancias inmunológicas pueden contribuir también a la masculinización de los cerebros.

En el cerebro del feto de las ratas, justo antes de que empiecen a fabricarse los andrógenos, hay la misma cantidad de células microgliales en ambos sexos. Pero una semana más tarde, cuando los andrógenos han empezado a actuar, los machos tienen muchas más células gliales que las hembras en regiones como la corteza

parietal, el hipocampo o la amígdala. Más tarde, al nacer, los machos tienen también más cantidad de células microgliales activadas, es decir, que producen más sustancias inmunológicas que las hembras en el NPOm, una estructura del cerebro muy importante para la motivación y la conducta sexual.

Esa mayor cantidad de sustancias inflamatorias del cerebro del macho contribuye también, aunque de modo todavía poco conocido, a la programación cerebral temprana de su motivación, características y conducta sexual cuando sea adulto. Pueden, por ejemplo, activar cascadas de otras moléculas que acaban facilitando la formación de espinas dendríticas en las neuronas, y eso modifica las conexiones entre las neuronas implicadas en la programación sexual del cerebro. Otras células del sistema inmunológico, como las de la médula ósea y la glándula timo, parecen contribuir también, aunque de forma todavía menos conocida, a la diferenciación sexual de machos y hembras.

Epigenética y diferenciación sexual

La epigenética también interviene en la diferenciación sexual de machos y hembras, pero su contribución es tan evidente como misteriosa. El ADN de las células es una larga molécula empaquetada en los cromosomas gracias a las histonas, unas proteínas que podemos considerar como pinzas que lo mantienen plegado sobre sí mismo. Del grado de plegamiento del ADN en sus diferentes partes depende la expresión o no de muchos de los genes que contienen esas partes. Pero el propio ADN o las histonas pueden adquirir moléculas asociadas, llamadas «marcas epigenéticas», que modifican ese plegamiento permitiendo o no que los genes próximos queden lo bastante libres para poder expresarse.

El término *epigenética* se refiere así a las modificaciones en el ADN o en sus histonas asociadas que en ningún caso implican cambios en los propios genes, pero sí en su situación respecto al plegamiento del ADN para que estos puedan expresarse o no. Las marcas epigenéticas principales consisten en acetilaciones (añadidos de moléculas acetilo) y metilaciones (añadidos de moléculas metilo). Ambos tipos se han relacionado con la diferenciación

sexual del cerebro, tal como explicamos a continuación.

Como ejemplos estudiados, podemos citar el NPOm del hipotálamo y el BNST, dos estructuras del cerebro que sirven para procesar los estímulos olfatorios procedentes de la hembra y para regular la conducta sexual del macho. Ambas son sexodimórficas, es decir, son estructuras que tienen distinto tamaño en machos y hembras. En los roedores se ha comprobado que esa diferencia la generan las hormonas sexuales durante períodos críticos del desarrollo perinatal haciendo que muera un número diferente de neuronas en machos y hembras.

El NPOm tiene un grupo de neuronas varias veces más grande y con mayor densidad de espinas dendríticas en machos que en hembras. Igualmente, el BNST es más grande en los machos adultos que en las hembras de muchas especies, como las ratas y los humanos. Los andrógenos podrían causar el dimorfismo en esas estructuras haciendo que durante el desarrollo mueran más neuronas en la hembra que en el macho. Hay experimentos que muestran que un modo de conseguirlo podría ser mediante cambios epigenéticos en las neuronas y las células microgliales.

En las hembras hay altos niveles de metilación del ADN y eso mantiene inactivos los genes que producen las sustancias inmunitarias, que, como acabamos de ver, también pueden afectar al dimorfismo sexual. Los machos, por el contrario, debido a la testosterona y su conversión en estradiol dentro de las neuronas, tienen bajos niveles de metilación en su ADN, lo que permite que sus células microgliales fabriquen más sustancias inmunitarias inflamatorias, como las prostaglandinas, la histamina o las citoquinas, que, activando a su vez a otras moléculas, contribuyen al mayor tamaño y número de espinas dendríticas en el NPOm u otros núcleos del cerebro.

Todos esos cambios suponen una programación de sus cerebros que va a determinar una motivación y una conducta sexual diferentes cuando sean adultos. Las modificaciones epigenéticas ocurren rápidamente, pero pueden cambiar o desaparecer a lo largo de la vida, es decir, no siempre son permanentes. Eso es importante porque entonces muchos factores fisiológicos o ambientales pueden influir, como iremos comentando, en el desarrollo de la motivación, la orientación y la conducta sexual de animales y humanos.

La mayor parte de lo que hemos explicado y sabemos sobre la diferenciación sexual del cerebro se debe a experimentos con roedores, principalmente ratas y ratones, pero no es descartable que en el cerebro humano tengan lugar procesos similares que nos hacen sexualmente diferentes a hombres y mujeres.

La diferenciación sexual del cerebro tiene lugar mediante una compleja interacción de genes, hormonas, modificaciones epigenéticas y sustancias inmunológicas cuyo resultado es la diferente programación y ulterior maduración, motivación y conducta sexual de machos y hembras. La testosterona, al ser aromatizada y convertida en estradiol en el interior de las neuronas, es capaz de inducir modificaciones epigenéticas en el ADN de los machos para activar o desactivar genes cuyos productos modificarán las estructuras del cerebro implicadas en la motivación y la conducta sexual de cada sexo. El extraordinario poder de las hormonas sexuales se refleja además en el hecho, frecuentemente constatado, de que, cuando se trata a las hembras con hormonas masculinas durante períodos críticos del desarrollo, su cerebro, su motivación y su conducta sexual adulta se masculinizan.

La pubertad y la maduración sexual

Una vez establecida la programación sexual del cuerpo y el cerebro durante los períodos prenatal y postnatal, las gónadas se inactivan y las hormonas sexuales dejan de producirse. Niños y niñas van a mostrar conductas propias de cada sexo en comportamientos como la elección de juguetes o la agresividad, esta última mayor en los niños, pero no es hasta la llegada de la *pubertad* cuando los testículos y los ovarios vuelven a activarse y a producir andrógenos y estrógenos.

La pubertad puede llegar entre los 8 y 13 años de edad en las niñas y entre los 9 y 15 años de edad en los niños. La inicia el cerebro, particularmente el hipotálamo, fabricando una hormona que envía por un canal sanguíneo directo (el sistema porta

hipotálamo-hipofisario) a la parte anterior de la *hipófisis*, la principal glándula del sistema endocrino del organismo. Una vez en la hipófisis anterior, esa hormona hipotalámica permite que se liberen a la circulación sanguínea general otras hormonas, llamadas *gonadotropinas* y producidas en la propia hipófisis, de ahí que la producida por el hipotálamo para iniciar la pubertad reciba el nombre de «hormona liberadora de gonadotropinas». Sin ella, pues, la hipófisis anterior, también llamada *adenohipófisis*, no puede liberar sus propias hormonas.

No sabemos todavía qué hace que en un momento determinado el cerebro inicie la pubertad activando la producción de hormona liberadora de gonadotropinas. Una hipótesis propone que lo que activa al cerebro para iniciar la pubertad pudiera ser el nivel en sangre de la leptina, la hormona producida por las células grasas del organismo que, como ya vimos, controla a largo plazo la saciedad de la comida y el metabolismo energético. Sea por la razón que sea, la misión de las gonadotropinas, también llamadas *hormonas gonadótropas*, es, como se deriva de su propio nombre, llegar por la sangre a las gónadas y activarlas para que empiecen a producir nuevamente sus propias hormonas, los andrógenos y los estrógenos, es decir, las hormonas sexuales. Estas invaden el organismo produciendo importantes cambios en la anatomía corporal y en el interés y la motivación sexual de niños y niñas.

Las hormonas sexuales, su naturaleza y efectos

Los esteroides son un tipo de sustancias químicas que pueden actuar como hormonas. Las *hormonas sexuales* son hormonas esteroides fabricadas en las gónadas y también en las glándulas suprarrenales, a partir del colesterol, que es su sustancia precursora. Hay dos tipos principales de hormonas sexuales, los *estrógenos*, sintetizados en los ovarios, y los *andrógenos*, sintetizados en los testículos. Es frecuente hablar indistintamente, como haremos también en este libro, de «hormonas sexuales», «hormonas gonadales», «esteroides» u *hormonas esteroideas*.

El estrógeno más importante es el *estradiol*, una hormona

esteroidea que por la sangre alcanza las células, penetra en sus núcleos y puede inducir allí la expresión de ciertos genes. Las mujeres lo eliminan del cuerpo por las heces, una vez que, captado por el hígado, pasa a la bilis y de allí al intestino. En su síntesis, antes de ser estradiol ha sido testosterona, como paso intermedio, y algo de esa testosterona se escapa a la sangre de la mujer, e influye así en su motivación y conducta sexual.

Al llegar la pubertad, los ovarios fabrican estrógenos en abundancia y estos alcanzan las células de diferentes partes del cuerpo por la sangre induciendo en las niñas el desarrollo de los caracteres sexuales primarios, como el aumento del volumen del útero, de la vagina y de las trompas de Falopio, el aparato reproductor femenino. Asimismo, inducen también el desarrollo en las niñas de los caracteres sexuales secundarios, como los pechos, la pelvis y las glándulas sebáceas y sudoríparas, causantes estas a su vez del problemático e indeseado acné juvenil. La llegada de los estrógenos puberales implica también la inhibición del crecimiento óseo, lo que significa que las chicas ya no van a crecer mucho más ni a ganar más altura que la que tengan en ese momento. Las madres que tienen hijas bajitas suelen temer a la pubertad temprana precisamente por ese motivo.

La *progesterona* es otra hormona esteroidea fabricada en los ovarios, aunque, por su relación con la gestación, se la denomina generalmente *gestágeno* y no estrógeno, término este último que alude al *ciclo menstrual* o de estro femenino, con el que está más relacionada. La progesterona prepara cada mes el útero materno para una posible fecundación induciendo cambios en la mucosa uterina, desarrollando los canalículos de las mamas e inhibiendo las contracciones de la musculatura uterina que pudieran dañar a un futuro feto si la fecundación tiene lugar, entre otras acciones fisiológicas que más adelante comentaremos.

El andrógeno más importante es la *testosterona*, otra hormona esteroidea que, fabricada en las células intersticiales de los testículos, penetra, al igual que los estrógenos, en los núcleos celulares donde puede inducir la expresión de genes relacionados con la masculinización del cuerpo y el cerebro. Un cambio en su estructura molecular inducido por una enzima convierte a la testosterona en *dihidrotestosterona*, una hormona con mayor poder

masculinizador que la propia testosterona.

Al llegar la pubertad, los andrógenos inducen en el niño los caracteres sexuales primarios, como incrementos en el volumen del pene, la próstata y los testículos. Inducen también los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento de vello en el cuerpo y la barba, el desarrollo muscular y el alargamiento de la laringe, el aparato fonador del habla humana, lo que cambia la voz del joven adolescente causándole ciertos problemas sociales y una tendencia al retraimiento silencioso. El acné juvenil también le afecta, al igual que la inhibición del crecimiento óseo.

Un efecto particular de la testosterona es el incremento de la *eritropoyesis*, la función fisiológica que tiene lugar en la médula de los huesos para producir hematíes, los glóbulos rojos de la sangre que llevan el oxígeno a los tejidos y eliminan el dióxido de carbono. Por eso, los hombres tienen más glóbulos rojos en su sangre que las mujeres, siendo esa una de las razones de su, generalmente, mayor fortaleza física. La máxima producción de andrógenos tiene lugar en los hombres entre los 25 y los 30 años.

Otra hormona esteroidea es la *androstendiona*, producida en la corteza de las glándulas suprarrenales de hombres y mujeres. Supone un paso metabólico intermedio en la producción de andrógenos y estrógenos y es responsable del crecimiento del vello en el pubis y las axilas.

Con la edad, en los mayores llega el *climaterio*, un tiempo en el que se produce una disminución de la actividad funcional de las gónadas y, por tanto, se reduce considerablemente la producción de hormonas y la actividad sexual de hombres y mujeres. En la mujer, la menopausia ocurre de manera muy drástica, atrofiándose los ovarios, como resultado de la selección sexual, para así detener la posibilidad de gestación en una edad en que la vida de la madre podría peligrar al parir un ser de tan gran tamaño. En el hombre, el climaterio es mucho menos brusco que en la mujer, pues la reducción en la producción de espermatozoides es lenta y progresiva, lo que hace que su motivación y actividad sexual también decaiga más lentamente que la de la mujer.

El hermafroditismo

Una condición especial relacionada con el sexo humano es el *hermafroditismo*. Es un término que, en la mitología clásica griega, evoca el mito de la descendencia *bisexual* de Hermes, dios de las fronteras y los viajeros, y Afrodita, diosa de la belleza y el amor. En su origen se refiere a la capacidad de funcionar reproductivamente como macho y como hembra, es decir, de producir tanto gametos masculinos como femeninos, óvulos o espermatozoides. Ocurre en ciertas especies de animales no mamíferos: algunos crustáceos, la sanguijuela, la lombriz de tierra o la rana venenosa.

También se da en vegetales o frutales como el plátano, que es hermafrodita y, por tanto, una especie capaz de producir ambos gametos y de fecundarse a sí mismo. Al lector le sorprenderá saber que en esta fruta el gameto masculino no es el propio plátano, que es el femenino, el equivalente al óvulo humano. Note, por tanto, cuando vaya a comer un plátano, que todos tienen un corte en uno de sus extremos. Es el corte que tiene que hacerle el agricultor a cada plátano para que no lo fecunden sus propios gametos masculinos y den lugar a una nueva platanera.

Un hermafroditismo no existente puede también sobrevenir cuando se hace necesario en la naturaleza. Un ejemplo es el pez de aguas tropicales guppy, que se reproduce sobre todo en cautiverio. Puede nacer hembra y, a falta de machos próximos, puede convertirse en macho, o a la inversa, para procrear. Otro ejemplo es el pulgón, un insecto de la familia de los áfidos que se reproduce asexualmente, como un hermafrodita, cuando el ambiente externo es constante (en luz, temperatura, humedad…), pero sexualmente, es decir, con pareja, si ese entorno es incierto y variable. Esto es una prueba, como ya tuvimos ocasión de explicar, de que la reproducción sexual se relaciona con la variabilidad genética necesaria para que los nuevos nacidos puedan heredar capacidades que les permitan adaptarse a medios de difícil supervivencia.

En humanos y en general, se consideran hermafroditas a aquellos individuos con órganos genitales internos o externos ambiguos, es decir, si no queda claro, por ejemplo, que lo que se ve es un clítoris o un pene, una situación que puede derivar de un proceso de desarrollo anómalo.

Producción y control de las hormonas sexuales

La producción de hormonas sexuales es diferente en los machos y en las hembras. En las hembras de los primates, entre los que se incluye a los humanos, la producción de hormonas y el proceso reproductivo sigue un ciclo llamado *menstrual*, pues su duración es aproximadamente de un mes. En otras especies puede haber también ciclos, pero no de un mes de duración, pues los períodos de producción hormonal pueden coincidir, por ejemplo, con las estaciones del año, como sucede en las yeguas, que entran en celo en primavera o principios del verano. Entonces hablamos simplemente de períodos o ciclos de estro o celo.

El ciclo menstrual de la mujer se inicia en el hipotálamo, cuando sus neuronas envían a la hipófisis anterior (adenohipófisis), entre cada una y tres horas, pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Con una secuencia similar, la hipófisis vierte entonces a la sangre la *hormona folículo estimulante* (HFE), que, como su propio nombre indica, viajará por ella para alcanzar los ovarios y estimular allí el crecimiento y desarrollo de los folículos haciendo que estos empiecen a liberar estradiol a la sangre.

Los *folículos ováricos* son estructuras complejas que contienen elementos celulares y no celulares. Cada folículo es como una pequeña esfera de células epiteliales que, entre todas ellas, rodean al óvulo como si fueran una cáscara. Los folículos son la fuente de los gametos, es decir, de los óvulos femeninos y también de los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas. En toda su vida fértil la mujer llega a producir unos 400 óvulos, uno al mes. Son las células de mayor tamaño del cuerpo humano. Nada comparable con los aproximadamente 280 por 106 espermatozoides de cada eyaculación masculina.

Cuando la concentración de estradiol en la sangre de la mujer alcanza unos 200 picogramos por mililitro durante al menos dos días, esa concentración estimula retroactivamente a la propia hipófisis para que libere entonces una segunda gonadotropina, la *hormona luteinizante* (LH, por su sigla en inglés *Luteinizing Hormone*), que llegará a los ovarios y hará que el folículo más maduro se rompa y libere su óvulo en las *trompas de Falopio*, el conducto que comunica el ovario con el *útero* o *matriz*. La LH es,

por tanto, la hormona de la ovulación. Una vez liberado su óvulo, el folículo roto se convierte en el *cuerpo lúteo*, una nueva estructura de color amarillento secretora de más estrógenos y progesterona, encargados de preparar al útero y el cuerpo femenino para una posible gestación.

Pero si no hay fecundación, aproximadamente 14 días después de la ovulación, el cuerpo lúteo degenera y deja de producir estrógenos y progesterona, con lo que el útero ya no es capaz de sostener todo el complejo de estructuras preparatorias de la gestación y las desprende con la llamada «menstruación» o, como se conoce más vulgarmente, «regla». A partir de ese tiempo comienza un nuevo ciclo idéntico al descrito, que se repite sucesivamente durante toda la vida fértil de la mujer.

Cabe destacar que lo que suele adelantarse o atrasarse en el ciclo es la ovulación, lo que hace que la menstruación, en consecuencia, también se adelante o atrase. Es decir, más que la menstruación, como suele creerse, es la ovulación la que, al no recibir suficiente LH, puede cambiar su momento. Siempre será por tanto el cerebro el que, por problemas de salud o emocionales de la mujer, acabe alterando su liberación hormonal y el curso del ciclo. Con esa salvedad, podemos decir que la ovulación humana es espontánea, es decir, se produce cada mes siguiendo el ciclo genéticamente establecido. Sin embargo, en algunas especies animales, como las palomas, puede ser refleja, pues lo que dispara la ovulación de la hembra es la copulación con el macho o su propia visión en un espejo, una especie de narcisismo.

¿Por qué generalmente no ocurre más de una ovulación al mes?

Siendo la LH una hormona que puede estimular a la vez más de un folículo ovárico, tiene sentido preguntarnos por qué su efecto no permite que se rompa más de un folículo y ocurran varias ovulaciones a la vez en un corto período de tiempo. La respuesta es que los folículos no maduran todos a la vez e inmediatamente después que se libera el primer óvulo y se forma el cuerpo lúteo, este, como ya dijimos, empieza a enviar progesterona a la sangre.

Una de las cosas que hace esta, además de preparar la matriz para un posible embarazo, es inhibir el efecto de la HFE, con lo que dejan de estimularse y madurar nuevos folículos y se hace entonces difícil que la LH residual pueda ser capaz de lograr una nueva ovulación, la cual solo ocurrirá en casos generalmente excepcionales porque en este sentido el ciclo no es perfecto.

POR QUÉ SOMOS HETEROSEXUALES, HOMOSEXUALES, BISEXUALES O TRANSEXUALES

Los hombres y las mujeres se diferencian claramente en su orientación sexual y en su identidad de género. En cuanto a la orientación sexual, la mayoría de los hombres son *ginefílicos*, es decir, se sienten atraídos sexualmente por las mujeres, y la mayoría de las mujeres son *androfílicas*, es decir, se sienten sexualmente atraídas por los hombres. Hombres y mujeres pueden ser también *homosexuales*, es decir, pueden sentirse sexualmente atraídos por personas de su mismo sexo, o *bisexuales*, cuando se sienten atraídos por personas de ambos sexos. Los hombres son más propensos que las mujeres a identificarse como completamente heterosexuales o completamente homosexuales. Las mujeres son más propensas que los hombres a identificarse como bisexuales o como preferentemente heterosexuales.

La *identidad de género* es diferente a la orientación sexual, pues es un sentimiento íntimo que tienen algunas personas de sentirse hombre o mujer, o incluso algo menos definido y que puede o no coincidir con el sexo anatómico con el que nacen. Según la Organización Mundial de la Salud, el género es un constructo exclusivamente humano que combina la conciencia de uno mismo y del propio sexo con la influencia de las normas culturales, sus predisposiciones implícitas y las expectativas parentales. La mayoría de las personas sienten que tienen una identidad de género congruente con su sexo; es decir, quienes nacen con cuerpo de hombre o mujer generalmente se sienten respectivamente de ese sexo, y mantienen esa identidad sin cambios durante toda la vida. Pero algunos individuos son transgéneros, pues se identifican permanente o transitoriamente con un género, hombre o mujer,

diferente al de su aparente sexo natal.

¿La orientación sexual se hereda o se aprende?

Sea cual sea su orientación sexual, la de usted, lectora o lector, dígame: ¿le enseñaron esa orientación en algún momento de su vida o es algo que empezó a sentir espontáneamente desde muy joven? Si usted, por ejemplo, es heterosexual y por ello se siente atraída hacia personas del sexo contrario, ¿piensa que eso es así porque en algún tiempo de su vida sus padres o educadores le enseñaron a tener esos sentimientos o, por el contrario, eso es algo que usted trajo consigo ya en el momento de nacer? Piénselo, pero déjeme plantearle también una versión diferente, aunque complementaria, de la misma pregunta. Si es usted una persona heterosexual, ¿cree que a estas alturas de su vida podría existir algún tratamiento psicológico para convertirla en homosexual o, por el contrario, se siente usted plenamente segura de la fortaleza de su propia orientación?

La respuesta a ambos tipos de preguntas casi siempre es la misma: la mayor parte de las personas tienen la impresión de que nadie les enseñó su orientación sexual, al ser algo que aparece de manera espontánea y muy temprana al final de la infancia y que, además, se siente como muy consistente e inmutable. Desgraciadamente, esos dos rasgos no siempre se los atribuimos a quienes tienen una orientación sexual diferente a la nuestra. En el caso particular de la homosexualidad se ha llegado a creer, erróneamente, que se trata de una condición basada en sentimientos perversos adquiridos y modificables, cuando, en realidad es tan biológicamente natural como la heterosexualidad o la bisexualidad.

Aproximadamente del 3 al 6 % de los hombres y del 1 al 4 % de las mujeres confiesan un predominio de atracción *homosexual*. Hay también datos que indican que más del 46 % de las personas han tenido actividad o predisposición tanto heterosexual como homosexual a lo largo de su vida adulta. Eso significa que la orientación bisexual es casi tan predominante como la heterosexual. Analicemos entonces a qué puede deberse la diferente orientación sexual de las personas.

En 1991, el estadounidense Simon LeVay publicó los resultados de una investigación con cerebros de individuos fallecidos en San Francisco como consecuencia del *sida* que mostraba que una parte del hipotálamo, implicado como ya vimos en el control de nuestras motivaciones homeostáticas, era más del doble de grande en los hombres heterosexuales que en los homosexuales. Otros investigadores han observado diferencias en estructuras como la comisura anterior, un paquete de *fibras nerviosas* que une dos partes simétricas de ambos hemisferios cerebrales, que es más pequeña en hombres homosexuales que en hombres heterosexuales y similar a la de mujeres. También sucede lo mismo con el núcleo supraquiasmático, mayor en hombres homosexuales que en hombres heterosexuales o en mujeres.

Esas diferencias cerebrales hacen pensar a los científicos que la orientación sexual de las personas podría basarse en ellas y tener por tanto un carácter más biológico que social. Podrían ser el resultado de la acción de las hormonas sexuales durante el desarrollo embrionario y el período postnatal, las cuales, como veremos más adelante, condicionan también la vida adulta de las personas en aspectos como la motivación sexual, las habilidades espaciales y otras características mentales y de personalidad relacionadas con el género. No es descartable, por tanto, un papel importante de las hormonas esteroideas en la orientación sexual de las personas.

Una prueba de ello es que las ratas machos castradas al nacer muestran una menor preferencia sexual por las ratas hembras comparadas con las no castradas en esa misma época. Esto sugiere que la testosterona postnatal, o quizá también su conversión prenatal en estradiol en el interior de las neuronas, puede influir de un modo determinante en la orientación sexual de la rata adulta. Una prueba más contundente es que las personas que nacen con hiperplasia suprarrenal congénita y por ello su feto estuvo expuesto a altos niveles de andrógenos suelen mostrar una conducta adulta masculinizada, con más experiencias sexuales con personas de su mismo sexo y más inclinación homosexual que la población general. Todo lo cual sugiere que las hormonas sexuales pueden determinar también en buena medida durante el período prenatal la orientación sexual de las personas.

Sin embargo, se ha hallado un sorprendente ejemplar natural del pájaro pinzón que es masculino en su lado derecho, donde tiene un testículo y plumas brillantes, y femenino en su lado izquierdo, donde tiene un ovario y plumas menos vistosas. Sus hemisferios cerebrales también son diferentes, pues el del lado derecho tiene más desarrollados los circuitos de las neuronas que controlan el canto. Si el desarrollo sexual dependiera solo de las hormonas, los dos lados del cerebro y el cuerpo del animal deberían ser del mismo sexo, pues estas se distribuyen igualmente por ambos lados del organismo. Esta observación, aunque no excluye del todo un papel de las hormonas en la orientación sexual durante el desarrollo de la persona, indica que, más allá de ellas, podríamos también heredar de nuestros progenitores genes determinantes de esa orientación.

Un buen número de estudios en familias y con hermanos gemelos han mostrado pruebas consistentes de que la orientación sexual puede tener un importante componente genético. La pregunta es, si un hermano es homosexual, ¿qué probabilidad hay de que el otro también lo sea? Si es alta tenemos una importante prueba de la influencia de los genes en la orientación sexual. Y, verdaderamente, así es, pues estudios como el realizado en la Universidad de Illinois han mostrado que, en el caso de hermanos gemelos genéticamente idénticos (monocigóticos), tal probabilidad es del 48 %, mientras que, en los gemelos que solo comparten la mitad de los genes (dicigóticos), esa misma proporción es de tan solo el 16 %. En hermanos biológicos no gemelos fue del 14 % y no superó el 6 % en hermanos adoptados.

También se ha observado una elevada tasa de homosexualidad entre progenitores homosexuales y sus parientes, siendo al parecer las madres las principales transmisoras del componente genético de la homosexualidad en varones. En 1993 se informó de un análisis genético con cuarenta pares de hermanos homosexuales que compartían una región del cromosoma X (la q28) que podía contener uno o más genes de la homosexualidad. Aunque este hallazgo ha sido muy criticado por razones metodológicas, un estudio reciente de la misma universidad, esta vez con 409 pares de hermanos homosexuales, ha confirmado la existencia de esa región

en el mismo cromosoma.

Diferentes estudios han mostrado también que los hermanos varones nacidos más tardíamente tienen más probabilidad de ser homosexuales que los nacidos antes. A eso se le llama el *efecto orden de nacimiento* y se ha atribuido a una reacción progresiva en los sucesivos embarazos del sistema inmunitario de la madre, que crearía anticuerpos para las células del feto de los primeros nacidos capaces de atravesar la barrera placentaria en subsecuentes embarazos e interferir con la diferenciación cerebral del nuevo feto. Sin embargo, a pesar de que el efecto orden se ha comprobado reiteradamente, su explicación inmunológica es solo una hipótesis que todavía no se ha podido contrastar suficientemente.

Atributos somáticos y mentales genéticamente asociados a la homosexualidad

Aunque algunos datos requieren confirmación, se han observado también diversos atributos de origen genético asociados a la homosexualidad. Así, hombres y mujeres homosexuales tienen un 39 % más de posibilidades de ser zurdos que el resto de la población. En muchos hombres homosexuales el rizo de pelo de la coronilla de la cabeza ocurre en sentido contrario a las agujas del reloj, mientras que la mayoría de heterosexuales lo tienen en el mismo sentido de esas agujas. En la población estadounidense, los homosexuales tienen un pene en erección generalmente más largo (16,41 cm) que los heterosexuales (15,60 cm).
En capacidades mentales, el hombre homosexual se asimila más a la mujer que al hombre heterosexual en habilidades visuoespaciales, rotación mental, memoria para la localización de objetos, fluidez verbal y agresividad física.

¿Tiene sentido biológico la homosexualidad?

Otra interesante observación parece dar respuesta científica a una

de las principales cuestiones que plantea la homosexualidad: su sentido biológico. Es fácil entender que la heterosexualidad lleva al apareamiento y la procreación, pero la homosexualidad contradice los principios de la selección sexual, pues no conduce a procrear y, según estos, sería poco adaptativa y no tendría por qué haber evolucionado.

La cuestión no se ha resuelto claramente, pero hay un hallazgo que parece hacerlo. El científico italiano Andrea Camperio Ciani y sus colegas de la Universidad de Padua mostraron en 2004 un material genético en familiares ascendientes maternos de personas homosexuales que promueve a la vez la propia conducta homosexual y la fecundidad de las mujeres. Observaron que los ascendientes maternos de los homosexuales tenían hasta tres veces más descendientes que los ascendientes maternos de los heterosexuales. Y eso no ocurría con los ascendientes paternos. Se observó, en definitiva, una mayor fecundidad en las mujeres ascendientes de los homosexuales.

Eso significa que podría haber genes individuales o ligados que han evolucionado para promover a la vez la fecundidad femenina y la homosexualidad. Esta última podría haber evolucionado entonces como una consecuencia colateral de la promoción de la fecundidad femenina, algo que sí concuerda con los principios de la selección sexual. El hallazgo posterior, como hemos explicado antes, de un posible gen relacionado con la homosexualidad en un cromosoma X femenino da alas a esa hipótesis.

¿Podría ser epigenética la orientación sexual?

Con todo, la realidad derivada de las investigaciones científicas viene a confirmar que el componente genético no cubre todo el espectro explicativo de la orientación sexual de las personas, lo cual nos lleva a admitir un margen para los factores no genéticos, es decir, los ambientales y educativos. Estos últimos podrían influir también en la orientación sexual de manera epigenética, es decir, haciendo que se expresen o no los genes implicados en cada orientación sexual. Es esta última una posibilidad que se sigue investigando. Lo que, en cualquier caso, resulta incuestionable es la

dependencia educativa del comportamiento, más que de la orientación sexual de las personas. Es decir, si las inclinaciones y sentimientos hacia uno u otro sexo vienen muy determinadas por factores biológicos, el modo de comportarse sexualmente para ejercer esas inclinaciones sí que depende en alto grado de la educación recibida y el ambiente en que se desenvuelve cada individuo. El modo, por ejemplo, en que algunas personas exhiben su condición o atributos sexuales al vestirse, moverse o comportarse en general como individuos de una u otra orientación sexual tiene posiblemente mucho más de educativo que de heredado.

¿Es biológico el transexualismo?

Transgéneros son aquellas personas que se identifican permanente o transitoriamente con un género, hombre o mujer, diferente al de su sexo natal. Se trata de algo así como sentirse mujer en un cuerpo de hombre u hombre en un cuerpo de mujer. Habría que estar en la mente de esas personas para entender lo confusas que pueden estar si no sienten su cuerpo como propio. Afortunadamente, no todas las que encuentran disonancia entre su anatomía sexual y su identificación de género lo pasan igual de mal. Hay grados. Muchas sufren *disforia de género*, es decir, viven su trastorno de identidad con un malestar y un estrés que alteran su vida considerablemente.

La forma extrema en que se da la disforia de género es el *transexualismo*, un sentimiento de pertenecer al sexo opuesto hasta el punto de que muchas de las personas que lo padecen desean cambiar su disonante cuerpo mediante tratamientos hormonales o incluso quirúrgicos, para hacerlo lo más anatómicamente congruente con la identidad de género sentida.

Pero ¿cuál es el origen de esa incongruencia que hace que esas personas sientan que viven en un cuerpo que no es el suyo? En 2003, J. Michael Bailey, catedrático de Psicología e investigador de la conducta sexual en la prestigiosa Universidad Northwestern de Estados Unidos, indignó a los activistas transgéneros al publicar un libro titulado *The Man Who Would Be Queen: The Science of Gender-Bending and Transsexualism* [El hombre que sería reina: la ciencia de la identidad de género y el transexualismo].

Basándose en una teoría previa del sexólogo Ray Blanchard, Bailey argumentaba que al menos algunos transexuales hombre-a-mujer alteraban su fisionomía sexual motivados por un interés erótico y no por sentir honestamente una identidad de género incongruente con su sexo natal. Describía especialmente la *autogenofilia*, término acuñado anteriormente por Ray Blanchard, que significa amarse a uno mismo como mujer y que implicaba, o al menos así fue visto, la consideración de todo el transexualismo como una parafilia, es decir, como una alteración del comportamiento sexual en el que el placer se encuentra en objetos, situaciones o individuos especiales. En definitiva, el libro sugería que los transexuales eran en realidad unos viciosos sexuales, lo que supuso un grave insulto a los verdaderos sentimientos del colectivo.

Como el libro se publicó además en una imprenta de la Academia Nacional de Ciencias, sus teorías tenían presuntamente un claro apoyo científico, algo que ahondó el enfado de los activistas transgéneros, que, no contentos con denunciar como falsos tales supuestos, se lanzaron a por Bailey auscultando su vida privada y el modo en que había obtenido los datos para su publicación, y le acusaron de haberlo hecho de manera ilegal e inmoral. Llegaron a explorar incluso supuestas relaciones sexuales suyas con transexuales del Baton Show Lounge, un famoso local de Chicago en el que había hecho entrevistas. Bailey perdió su puesto como director del Departamento de Psicología y su universidad le abrió un expediente informativo del que, no obstante, salió finalmente absuelto.

De manera menos anecdótica, el trabajo más antiguo sobre posibles bases biológicas del transexualismo nos lleva a 1995, cuando el equipo de investigadores de Dick Swaab, del Instituto de Investigaciones Cerebrales de Ámsterdam, observó que una parte central del BNST del cerebro es más pequeño y tiene menos neuronas en mujeres y en transexuales hombre-a-mujer que en hombres no transexuales. Era la primera diferencia cerebral conocida que sugería su implicación en la identidad de género.

Recientemente, los investigadores españoles Antonio Guillamón, Carme Junque y Esther Gómez-Gil, tras años de investigación experimental y clínica, han publicado una excelente revisión sobre las bases cerebrales del transexualismo centrada en homosexuales

transexuales hombre-a-mujer y mujer-a-hombre antes y después de haber sido tratados con hormonas. En ella ponen de manifiesto que los transexuales no tratados tienen cerebros con morfologías específicas, diferentes a las de los hombres o las mujeres heterosexuales. Esas diferencias se han observado sobre todo en el hemisferio derecho del cerebro y, curiosamente, en estructuras de la corteza cerebral implicadas en la percepción del cuerpo. Eso significa que los transexuales podrían tener una percepción del propio cuerpo diferente a la de los heterosexuales, lo que explicaría la incongruencia entre identidad de género y sexo. También se han observado diferencias entre los cerebros de transexuales homosexuales y no homosexuales.

Los datos analizados sugieren, además, que las diferencias entre transexuales homosexuales y heterosexuales en el desarrollo de la corteza cerebral podrían causarlas las hormonas sexuales en períodos críticos del desarrollo o durante la pubertad. Como ya vimos, las personas que nacen con hiperplasia suprarrenal congénita han estado prenatalmente expuestas a altos niveles de andrógenos y, posiblemente como consecuencia de ello, durante la infancia muestran más conductas de cruce de género; es el caso de niñas jugando con típicos juguetes de niños, además de adultas que se dedican a empleos más típicos de hombres. Todo ello indica un cierto poder de las hormonas sexuales para influir en la identidad de género.

Curiosamente, esa misma influencia hormonal sobre conductas típicas del género se ha observado no solo en personas, sino también en monos Rhesus, donde los machos, como los niños, prefieren sobre todo juguetes móviles, de ruedas, como los camiones, mientras que las hembras, como las niñas, tienen preferencias por otros juguetes más tranquilos, como los de felpa.

En cualquier caso, los cerebros de los transexuales no parecen estar por completo masculinizados o feminizados, sino más bien tener selectivamente masculinizadas o feminizadas algunas estructuras particulares. La influencia de los tratamientos hormonales sobre el cerebro de los transexuales es además impresionante, pues pueden cambiar considerablemente tanto la sustancia gris, es decir, el número de neuronas, como la sustancia blanca, las conexiones entre estas.

Todo ello sin olvidar una posible influencia genética, pues las observaciones con gemelos, aunque escasas, muestran que, cuando son monocigóticos y tienen por tanto los mismos genes, si uno de ellos es transexual es más alta la probabilidad de que el otro también lo sea, que si son dicigóticos y solo comparten la mitad de los genes. El problema en estas observaciones es que los gemelos considerados suelen haberse criado juntos, lo que hace difícil distinguir las influencias genéticas de las educativas.

Actualmente se sigue explorando cómo los tratamientos hormonales pueden afectar al cerebro de los transexuales a largo plazo, algo que quizá aporte nuevas pistas sobre cómo las hormonas pueden modificar la identidad de género de una persona, además de contribuir a mejorar su calidad de vida. En definitiva, aunque todavía nos queda mucho por saber acerca de la génesis de la identidad de género, ningún dato científico se opone a un mayor respeto social a la condición y los derechos de los transgéneros.

MOTIVACIÓN Y CONDUCTA SEXUAL

La reproducción sexual, al hacer posible que nazcan nuevos seres con capacidad para adaptarse a las condiciones de vida de su medio ambiente, garantiza la supervivencia continuada de los genes, los replicantes inmortales. Nos guste o no una teoría como esa, que nos convierte a las personas en meros transportadores de genes, es algo constatable en la evolución de los seres vivos, y resulta posible gracias a que la propia selección sexual ha promovido mecanismos de atracción y de motivación para que los individuos de distinto sexo se apareen. Como ya explicamos, el apareamiento y la copulación son actividades biológicamente costosas, tan costosas como inevitables, porque conducen al placer, la compensación suprema en la que radica la motivación incentiva. Esa inevitabilidad se ha expresado de formas diferentes a lo largo de la historia evolutiva de animales y humanos. Veamos cuáles han sido esas formas.

Sistemas de apareamiento en animales y humanos

La monogamia debió empezar a imponerse en comunidades ancestrales de homínidos cazadores y recolectores, donde la colaboración, más que la rivalidad y la competencia por parejas, garantizaba mejor la supervivencia. Pero la desigual distribución de la riqueza que supuso el desarrollo posterior de la agricultura y la ganadería lo cambió todo. Las formas de apareamiento quedaron entonces muy ligadas a la economía, es decir, a la pobreza y a la riqueza de los actores.

De ese modo, en las culturas tradicionales anteriores a las sociedades industrializadas, la forma predominante de apareamiento, más del 80 %, era la *poligamia*, cuya forma más común era la *poliginia*, es decir, un hombre con varias mujeres. La *poliandria*, otra forma de poligamia, implica uno o más hombres con una o más mujeres. Solo los ricos y poderosos podían permitirse un harén, y muchas mujeres pobres y sus familias lo aceptaban como un medio de supervivencia o mejor vida. La *monogamia*, un solo hombre con una sola mujer, que en esas sociedades tradicionales ocupaba no mucho más del 16 %, solo se impuso de manera definitiva en las sociedades industriales y democráticas.

En los animales se observan también diferentes formas de apareamiento que pueden orientarnos hacia explicaciones evolutivas de su significado. Los vegetarianos y rumiantes, como las ovejas, generalmente son polígamos, mientras que los carnívoros, como los leones, generalmente son monógamos. Una vez más, la biología evolutiva encuentra una explicación para esas diferentes formas de apareamiento en la inmortalidad de los genes: cada especie asume implícitamente la forma de apareamiento que garantiza mejor la replicabilidad y la transmisión de sus genes. Ello nos lleva al *fitness*, un concepto que en biología evolutiva no se refiere al resultado de ir a un gimnasio a ponerse en forma, sino a algo más específico: la capacidad de un animal para transmitir sus genes a las sucesivas generaciones. Quien más descendientes sanos concibe mejor fitness tiene.

Según ese planteamiento, los animales vegetarianos, al necesitar forrajear continuamente para alimentarse, aumentan más su fitness invirtiendo en múltiples apareamientos (poligamia) que haciéndolo en conducta parental (monogamia), para la cual no disponen de tiempo. A los carnívoros, una vez que han ingerido una presa, les

ocurre lo contrario, pues su metabolismo energético les deja mucho tiempo libre hasta volver a necesitar comer y pueden entonces asumir la conducta parental de apoyo a la hembra y los recién nacidos. Eso, en su especie, es lo que más les garantiza la replicabilidad y la transmisión de sus genes.

No obstante, los individuos pueden aumentar su fitness de dos maneras: una consiste en copular para producir sus propios descendientes (fitness directo) y la otra en ayudar a reproducirse a hermanos o familiares que, por el mero hecho de serlo, llevan también muchos de sus propios genes (fitness indirecto). Este último explica además el altruismo, el comportamiento del individuo de una determinada especie que se sacrifica exponiéndose a los depredadores al avisar con sus gritos y aspavientos a sus congéneres familiares de la presencia de estos. El sacrificio de uno permite salvar a muchos portadores de sus mismos genes. En el contexto de la selección sexual, todo ello es lo que llamamos «selección de familia» (*kin selection*). Dicho lo cual, procede adentrarnos ahora en cómo el cerebro hace posible la motivación y la conducta de apareamiento sexual.

De especial interés son los resultados de un reciente trabajo de investigadores estadounidenses que ha comparado la genética de especies monógamas y no monógamas en varios animales vertebrados, como peces, anfibios, aves y mamíferos, y ha puesto de manifiesto la existencia de un transcriptoma universal, es decir, un mecanismo especial de funcionamiento genético que es propio de especies monógamas. Habrá que seguir investigando para saber si ese mismo mecanismo funciona también en los humanos o si tiene características diferentes.

¿Dónde se origina la motivación sexual?

Hace algún tiempo, el famoso director de cine estadounidense Woody Allen, a través de uno de sus personajes cinematográficos, emitió una de sus más llamativas aseveraciones: «El cerebro es el segundo órgano más importante de mi cuerpo». Craso error, señor Allen, pues el órgano más importante del cuerpo siempre es el cerebro, y nunca el pene, aunque estemos hablando de sexo, como

podría deducirse de su obsceno comentario.

El cerebro es quien dirige y controla la motivación y la conducta sexual de los individuos, hombres y mujeres, a partir de la pubertad. Para ello es necesario que haya sido programado por las hormonas sexuales durante su desarrollo prenatal y postnatal, como ya hemos tenido ocasión de explicar. Pero en el adulto, con su cerebro sexualmente programado, las hormonas sexuales siguen siendo necesarias, pues ahora sirven para activar los mismos circuitos neuronales de hombre y mujer que ellas mismas establecieron durante el desarrollo perinatal. Los experimentos con animales han mostrado que la motivación y la conducta sexual resultan de esa interacción cerebral entre efectos organizacionales durante el desarrollo y efectos activadores tras la pubertad.

De hecho, resulta particularmente impactante comprobar cómo las respectivas conductas sexuales de machos y hembras pueden modificarse e incluso revertirse de manera experimental mediante tratamientos hormonales que afectan al cerebro. En un ejemplo clásico de 1959, la conducta copulatoria masculina, consistente en montar a hembras, o la femenina, consistente en exhibir *lordosis* (postura doblada hacia atrás que permite al macho el acceso a la copulación), se podían observar indistintamente en la hembra de un conejillo de Indias que durante su gestación en el útero materno había sido tratada permanentemente con testosterona, la hormona sexual masculina. Eso disminuyó su conducta adulta de hembra y aumentó la de macho, pero de adulto solo exhibía una u otra de esas conductas cuando también se la trataba con las hormonas sexuales propias de cada respectivo sexo.

Algo parecido ocurre cuando a ratas machos recién nacidas se las castra, eliminando de ese modo la posibilidad de que la testosterona pueda masculinizar sus cerebros. De adultas, esas ratas exhiben la conducta femenina de la lordosis, pero solo cuando se las trata con estrógenos, es decir, con hormonas sexuales femeninas. Igualmente, las ratas hembras recién nacidas a las que se les extirpan los ovarios pueden mostrar de adultas conductas sexuales masculinas, como intentos de montar a otras hembras, pero solo cuando se las trata con testosterona, es decir, con hormonas sexuales masculinas. Todos estos experimentos demuestran que las hormonas sexuales son necesarias para producir la activación de las

estructuras cerebrales que originan la motivación y la conducta sexual de los adultos en ratas y también, como veremos, en los humanos.

La conducta sexual en ratas

En muchas especies animales, los machos son siempre sexualmente activos, mientras que las hembras solo son sexualmente receptivas en tiempo de ovulación. La conducta sexual del macho depende de la presencia en sangre de la hormona testosterona y de su conversión en estradiol gracias a la enzima aromatasa en las neuronas del NPOm del hipotálamo, un importante centro cerebral para la producción y el control de la conducta sexual de ratas machos y hembras. Prueba de ello es que las ratas machos castradas a las que se les bloquea con fármacos la aromatasa disminuyen su conducta sexual. Además, las inyecciones de testosterona pueden restaurar la conducta sexual en el macho castrado.

Los olores tienen una fuerza particular para promover la conducta sexual. Los procedentes de una rata hembra receptiva son detectados por el sistema olfatorio del macho, lo que activa las neuronas del NPOm. Como consecuencia de la programación cerebral durante el desarrollo, la densidad de espinas dendríticas en el NPOm del macho es dos veces mayor que en el de las hembras, lo que hace que sus neuronas sean más activas y que los olores provenientes de ellas lo exciten mucho más que a ellas los provenientes de él. El NPOm, al recibir las señales olfatorias, las envía a su vez al sistema mesolímbico dopaminérgico y el núcleo accumbens, con los que tiene conexiones directas, y activa así el sistema motivacional de la dopamina y los mecanismos que producen placer. Las neuronas del NPOm también activan las del mesencéfalo y la médula espinal, necesarias para inducir las posturas y la conducta copulatoria.

En las ratas hembras, el estradiol, elevado en sangre durante la ovulación y tras la formación del cuerpo lúteo en el folículo ovárico, induce receptividad sexual, como demuestra su conducta de lordosis. Lo hace estimulando la síntesis de progesterona en los astrocitos, una clase de células gliales del cerebro, y activando al

mismo tiempo un complejo circuito neuronal, diferente del de los machos, que implica a la amígdala y a los núcleos arqueado, ventromedial y NPOm del hipotálamo. Las ratas hembras ovarictomizadas no son sexualmente receptivas. Tanto el estradiol como la progesterona son necesarios para inducir la postura de lordosis y su receptividad sexual.

Los datos experimentales indican que, en condiciones normales, el NPOm está inhibiendo el sistema mesolímbico, es decir, el sistema motivacional de la dopamina. Sin embargo, el estradiol anula esa inhibición aumentando de ese modo la motivación y la conducta sexual de la rata hembra. Eso mismo puede ocurrir en el macho cuando la testosterona es convertida en estradiol en el NPOm. La propia conducta de apareamiento induce también la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico y el aumento consecuente de la motivación sexual. De hecho, las ratas hembras con daño en el núcleo accumbens se resisten a ser montadas por los machos, como si hubieran perdido la motivación sexual.

Las neuronas del NPOm y otros núcleos del hipotálamo regulan la lordosis y la receptividad sexual de la hembra, mientras que el sistema mesolímbico dopaminérgico regula su motivación y su conducta sexual y reproductora. Esa misma estructura resulta también importante para la motivación y la conducta sexual del macho.

La conducta sexual humana

La evolución es fuertemente conservadora y eso hace que los humanos, además de racionales, sigamos siendo también seres instintivos y emocionales. No es por eso extraño que conservemos, aunque modificados, muchos de los mismos mecanismos biológicos que acabamos de ver y que hacen posible la motivación y la conducta sexual en los mamíferos inferiores como las ratas. Lo que ocurre es que los humanos tenemos un desarrollo de la corteza cerebral muy superior a ellas y a otros mamíferos inferiores, y eso lo cambia todo en cuanto a motivación y conducta sexual. Sobre

todo hace que las relaciones sexuales puedan estar condicionadas, tanto positiva como negativamente, además de por mecanismos biológicos básicos, por pensamientos, percepciones, memorias y valoraciones complejas de carácter emocional y social.

Aun así, constatamos que las hormonas sexuales en el adulto humano van a ser también un poderoso determinante de la sexualidad. Al igual que en las ratas, los varones, cuya producción hormonal es variable pero no cíclica, son más activos sexualmente de manera permanente que las mujeres, muchas de las cuales manifiestan ser más receptivas durante el período menstrual en torno a la ovulación, es decir, cuando sus niveles sanguíneos de hormonas sexuales son más elevados. La disponibilidad sexual de la mujer aumenta durante esos períodos de mayor fertilidad, es decir, en torno a la ovulación. Pero en esos mismos períodos se ha comprobado que las mujeres suelen ser también más asertivas, lo que se ha valorado como un mecanismo psicológico de adaptación que promueve una mayor selectividad a la hora de elegir pareja para copular cuando el riesgo de concebir es alto.

Cuando se elimina la testosterona, los varones adultos, al igual que los primates machos no humanos, tienen menor motivación sexual, aunque eso no reduce su capacidad de copular. En mamíferos inferiores se ha observado que los olores de las hembras ovulantes pueden influir en los niveles de testosterona que fabrica el macho y, consecuentemente, en su motivación sexual, pero eso no parece ocurrir en la especie humana.

Áreas cerebrales de la motivación y la conducta sexual

En cuanto a las regiones del cerebro humano activas en relación con la motivación y la conducta sexual, como era de esperar, todo es más complejo que en los roedores. Las regiones implicadas se han explorado principalmente mediante neuroimágenes de RMF en hombres y mujeres obtenidas durante la presentación de estímulos de naturaleza sexual. Los resultados de meta-análisis indican que son muchas las regiones corticales y subcorticales del cerebro que se activan durante la estimulación sexual en las personas.

Al igual que en las ratas, el hipotálamo tiene un papel esencial

en la conducta sexual humana y está especialmente relacionado con la regulación de respuestas autonómicas, como la erección del pene, y con la intensidad de la percepción subjetiva ante la presentación de estímulos sexuales. En los hombres, la activación hipotalámica cuando se les presentan estímulos eróticos visuales es más fuerte que en las mujeres, incluso cuando estas dicen tener una mayor excitación sexual. El tálamo mediodorsal es otra región del cerebro que generalmente se activa más en el hombre que en la mujer ante una estimulación sexual, sobre todo si es de carácter visual.

En general, durante la estimulación sexual, tanto en hombres como en mujeres se activan regiones cerebrales como la corteza cerebral, implicada en la valoración mental de los estímulos, y otras relacionadas con la atención a esos estímulos, la emoción que producen y las respuestas que generan; por tanto, el procesamiento cognitivo de los estímulos sexuales es muy similar en los dos sexos. Las principales diferencias anatómicas observadas entre ambos sexos han sido de carácter subcortical, lo que parece indicar que la corteza cerebral, sede principal del razonamiento, no trabaja de modo especialmente diferente en hombres y mujeres a la hora de procesar los estímulos y las situaciones sexuales.

Reflejos sexuales del hombre

Muchas conductas implicadas en la copulación de animales y humanos, como la erección del pene, la eyaculación y ciertas posturas de los machos, tienen un carácter puramente reflejo y automático, y las provocan circuitos neuronales de la médula espinal. Muchos de estos están normalmente inhibidos, por lo que esas conductas solo ocurren cuando el cerebro los desinhibe al recibir estímulos procedentes de la pareja.

El óxido nítrico es además una importante molécula, necesaria para la erección masculina. Sirve para dilatar los cuerpos cavernosos y los vasos sanguíneos del pene, y produce un efecto de vacío que atrae la sangre a las venas del mismo aumentando de ese modo su tamaño y grosor y dando lugar, en definitiva, a la erección. En la región lumbar de la médula espinal de los humanos hay además un grupo de neuronas que sirven para activar el músculo

bulbocavernoso, un músculo par que rodea la base del pene en el hombre o del clítoris en la mujer. Actúa como un propulsor de la orina y del semen y contribuye también a la erección del pene. La viagra facilita la erección del pene liberando óxido nítrico. Los andrógenos hacen lo mismo que muchos de estos reflejos, lo que significa que cuando sus niveles en sangre son altos facilitan también la conducta sexual del varón.

La función del orgasmo

El *orgasmo* está considerado la forma más intensa de placer que pueden experimentar las personas sin necesidad de recurrir a las drogas. El científico Alfred Kinsey lo describió como una descarga explosiva de tensión neuromuscular, pero, más que eso, es una experiencia somática y mental muy compleja. En el hombre puede durar de cinco a diez segundos y en la mujer de diez a quince e incluso más. Su placentera intensidad ha hecho que algunos lo describan como un estado en el que «ninguna otra cosa importa».

Se ha especulado, y se sigue haciendo, sobre la función del orgasmo, pero hay un cierto consenso en que la principal función del masculino es eyacular esperma, mientras que la del femenino es menos clara. Se ha sugerido que el orgasmo femenino podría servir como un impulso para facilitar que los espermatozoides alcancen el óvulo y lo fecunden. Ambos orgasmos, el masculino y el femenino, tendrían, de ese modo, funciones sinérgicas encaminadas a la reproducción, lo que explicaría que sean también un producto de la selección sexual.

El orgasmo se ha promovido socialmente como un símbolo de completa satisfacción y vida sexual sana de la mujer, pero, según Sara Chadwick, de la Universidad de Michigan, y Sari van Anders, de la Universidad de Queen, en Estados Unidos, el orgasmo podría simbolizar también algo relacionado con la satisfacción de los hombres. Para comprobarlo hicieron que 810 hombres jóvenes, de alrededor de 25 años, leyeran cada uno una viñeta donde imaginaban que una atractiva mujer tenía o no un orgasmo durante un encuentro sexual con él. Después tenían que valorar su autoestima sexual y los hombres que se sentían tras la experiencia.

El resultado fue que esa autoestima y sensación de masculinidad resultaron mayores cuando imaginaron que la mujer había tenido un orgasmo en su relación con él, un efecto que fue todavía más elevado en los hombres que ya de entrada manifestaron sentirse más machotes. Eso las llevó a la difícilmente incontestable conclusión de que el orgasmo femenino, al menos en parte, funciona como un logro que acrecienta la masculinidad de los hombres.

En cualquier caso, los cerebros de hombres y mujeres experimentan una actividad similar durante el orgasmo. Barry Komisaruk, neurocientífico de la Universidad de Rutgers, asegura que no hay un único centro para el orgasmo, pues durante el mismo se activan más de treinta áreas diferentes del cerebro, muchas de ellas aparentemente no relacionadas. Las neuroimágenes de RMF han mostrado activación en regiones del cerebro humano como las cortezas insular y cingulada, el hipotálamo (centro motivacional por excelencia), la amígdala y el cerebro emocional, el sistema mesolímbico dopaminérgico y el núcleo accumbens (implicados en la motivación y el placer), además de la corteza prefrontal, implicada en el razonamiento y el juicio.

Al comenzar una relación sexual se inicia paralelamente una liberación de dopamina que alcanza su mayor intensidad durante el orgasmo. Tras él, esa liberación disminuye considerablemente, aunque la reacción suele ser inmediata en el hombre y más lenta en la mujer. En el hombre caen también los niveles de testosterona y en ambos, hombre y mujer, aumenta la liberación de oxitocina, una hormona prosocial cuyos efectos explicaremos más adelante.

Las hormonas esteroideas, andrógenos y estrógenos, actúan como un fondo preparador que reduce los umbrales de excitación y facilita el orgasmo. En el hombre, la pérdida de andrógenos con la edad disminuye el interés sexual y dificulta el orgasmo. Los parches transdermales de testosterona se han mostrado eficaces para mejorar esa situación, pero no sirven para aumentar el deseo sexual cuando los niveles de esa hormona son normales.

En las mujeres, el papel de las hormonas no está tan claro, aunque también se han detectado la reducción del deseo sexual y la anorgasmia tras la extirpación de ambos ovarios. Las drogas que potencian la dopamina, como la

L-dopa,
también hacen lo mismo con el orgasmo, lo que explica ciertos casos de hipersexualidad en los enfermos de Parkinson tratados con esa droga. La serotonina y las drogas que la potencian actúan, contrariamente, como un freno, pues tienden a producir anorgasmia. La prolactina, otra hormona que se libera durante el orgasmo, podría estar implicada en el efecto refractario masculino, la sensación de estar saciado y la dificultad temporal para tener un nuevo orgasmo.

Por todo ello, más que una experiencia restringida a una parte del cerebro, el orgasmo puede considerarse como una experiencia cerebral integral, una explicación quizá aplicable, en buena medida, a cualquier experiencia placentera. Quienes deseen saber más sobre el orgasmo y su naturaleza pueden recurrir al texto clásico de William Masters y Virginia Johnson, *Human Sexual Response* [Respuesta sexual humana], publicado en 1966.

Por qué nos atrae la belleza física de la pareja

> La belleza es el resultado de una selección sexual.
>
> CHARLES DARWIN

A Darwin le obsesionaba y le quitaba el sueño la bella cola del macho del pavo real. No podía entender cómo había evolucionado una característica como esa, la cual, más que una ventaja evolutiva, parecía un inconveniente, pues en un ambiente natural hace que el animal llame la atención y se exponga al peligro de los depredadores.

La solución a la paradoja vino de la selección sexual: esa misma cola resulta extraordinariamente atractiva a las hembras y les incita a copular con el vistoso macho. Pero ¿qué tiene de especial esa cola para llamar tanto la atención de las hembras? Una interesante

observación ha puesto de manifiesto que cuantos más ocelos tiene la cola del macho, mayor es la proporción de descendientes sanos que puede tener cuando copule con las hembras. Eso puede significar al menos dos cosas. Una es que puede haber genes ligados que determinen al mismo tiempo la salud reproductiva y los ocelos en la cola del macho. La otra es que, como consecuencia de lo anterior, cuando la hembra elige al macho con más ocelos, lo que indirectamente está eligiendo es a la pareja sexual que más le garantiza la salud de la prole que pueda resultar de copular con él. El número de ocelos de la cola del macho es, por tanto, una medida de su fitness, es decir, de su capacidad para reproducirse y transmitir saludablemente sus propios genes. La pava real es, podríamos decir entonces, un animal engañado por la belleza de su macho, lo cual, dicho sea de paso, poco debe importarle.

La pregunta entonces es si a los humanos nos ocurre algo parecido cuando nos sentimos atraídos por la belleza de una posible pareja. Al parecer, la respuesta es afirmativa. Se ha podido demostrar que la forma del cuerpo femenino que más atrae a los hombres es casi siempre la que presenta una relación del 70 % entre el diámetro de la cintura y el diámetro de la cadera. «Cuerpo de guitarra», se ha denominado. No importa el peso que tenga la mujer. Si su relación cintura/cadera es ese 0,7, será atractiva para la mayoría de los hombres.

Una prueba la tenemos, además de en la propia y constatable opinión masculina, en el hecho de que el peso de la mujer considerado socialmente ideal ha disminuido de manera progresiva desde épocas antiguas, en que era alto. El historiador Antonio Fernández Luzón nos recuerda en una de sus publicaciones la exaltación de «los hermosos lomos y las ancas poderosas», tanto en los equinos como en las muchachas, que hacía *Le Ménagier de Paris*, un tratado popular sobre la vida doméstica del siglo XIV. Un tipo ese de enaltecimiento que se conserva durante el Renacimiento italiano (como muestra la pictografía de la época) hasta la actualidad, en que los pasajes de modelos exageran la delgadez. Pero la proporción cintura/cadera 0,7 se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, lo que indica que la selección sexual ha promovido esa característica del cuerpo femenino como un rasgo para atraer a los hombres, algo equivalente a la promoción de la

cola del pavo real. Es, por tanto, un rasgo de naturaleza más biológica que social o educativa.

Hay datos que indican que las mujeres con la proporción corporal de 0,7 padecen menos enfermedades cardiovasculares y tumorales que las que no tienen ese tipo de cuerpo. Sin embargo, esa ventaja evolutiva se ha ido esfumando en las sociedades modernas, donde la mujer, al igual que el hombre, está frecuentemente expuesta a situaciones personales y ambientales de estrés, drogas como el tabaco y el alcohol, polución ambiental, tráfico, etc., que deterioran su salud y contrarrestan el beneficio biológico de una forma corporal que, por otro lado, podría estar relacionada con una mayor capacidad reproductiva.

El hombre, en definitiva, al elegir un cuerpo femenino 0,7 sufriría el mismo tipo de engaño que la pava real, con la diferencia de que, por lo que acabamos de explicar, esa elección no le garantizaría una descendencia saludable por encima de otras. El varón humano entonces tiene que explorar también otras características femeninas de una posible pareja si lo que desea es aumentar su fitness. La mujer, por su parte, también tiene preferencias por un determinado cuerpo masculino donde predomina la anchura de hombros, pero no parece estar tan condicionada como el hombre por la forma corporal del sexo opuesto.

Otros rasgos corporales, como la belleza o la simetría facial, parecen ser también promovidos por la selección sexual para aumentar el fitness de los actores y perpetuar sus genes. El rostro que se ha demostrado más atractivo a gentes de culturas tanto orientales como occidentales es el que, siendo totalmente simétrico, resulta de la combinación de todos aquellos rasgos de la cara (nariz, pómulos, mentón, ojos, etc.) que se consideran individualmente como más atractivos. Los rostros aniñados son generalmente asociados a la juventud, pero detrás de la belleza facial, además de una salud oculta, podría haber también cierta información sobre tendencias futuras de fidelidad de la pareja. Así, se ha comprobado que para una relación sexual pasajera y coyuntural las mujeres prefieren un hombre con rasgos faciales más masculinos, mientras que para una relación estable y duradera se fían más de un hombre con esos rasgos más feminizados.

Una interesante incógnita es el tamaño de los pechos femeninos, pues los que son grandes fascinan a los hombres de la mayoría de las culturas. Aquí no parece haber una razón relacionada con el fitness, pues los pechos grandes no son una mayor fuente de lactación para los bebés y, en el pasado evolutivo, en poblaciones nómadas han sido un peso añadido cuando las mujeres tenían que cargar a su prole durante las migraciones. La selección sexual ha promovido el tamaño de los pechos como un rasgo atractivo para los hombres, pero no conocemos ninguna razón biológica que lo justifique.

El efecto Coolidge

Calvin Coolidge fue presidente de Estados Unidos desde 1923 a 1929. De él y su esposa deriva una divertida anécdota que ha pasado a los manuales académicos de conducta sexual.

Se dice que el presidente y su esposa pasaban el fin de semana en una residencia rural donde había un gallinero con un único gallo y muchas gallinas. Mientras el presidente atendía asuntos de Estado, la señora Coolidge visitó el gallinero y observó que el gallo era un animal muy activo que no dejaba de copular. Preguntó entonces al cuidador del gallinero si eso era normal. Él respondió que sí, que el gallo, incluso siendo viejo, era un animal sexualmente muy activo. La señora Coolidge, queriendo quizá estimular el amor propio y el vigor sexual de su marido, pidió al cuidador que informara al presidente de que el gallo viejo no paraba de copular. Cuando fue informado de esto, y sorprendido por el requerimiento de su mujer, el presidente preguntó al cuidador si el gallo copulaba siempre con la misma gallina, a lo que el hombre respondió que en absoluto, pues lo hacía siempre con una diferente. El presidente pidió entonces al cuidador que hiciera llegar ese conocimiento a la señora Coolidge.

El significado de esa historia es evidente: ilustra la renovación de la motivación y el incremento de la conducta sexual cuando se cambia de pareja. Esto ha pasado a la literatura del género con el nombre de *efecto Coolidge* y se observa también en experimentos con personas que muestran signos de desinterés sexual, como la

disminución de la excitación y el aumento de la tumescencia del pene, ante la presentación repetida del mismo estímulo erótico (imagen o audio); sin embargo, este desinterés no se observa cuando los estímulos presentados, en lugar de ser siempre los mismos, van variando. El efecto se observa también en roedores, pues los machos cansados y aparentemente incapaces de seguir copulando con una misma hembra renuevan su interés y vuelven a hacerlo cuando se introduce una nueva en su hábitat. El efecto Coolidge parece tener entonces un carácter bastante general, al menos en muchas especies de mamíferos.

Se ha considerado que el efecto Coolidge es más propio de los machos que de las hembras, pues ellas no parecen renovar tanto su motivación sexual cuando cambian de pareja. Eso nos hace pensar que su explicación podría estar una vez más en el fitness diferencial entre machos y hembras, o entre hombres y mujeres. El fitness masculino, es decir, el número de copias de sus genes que un hombre transmite a su descendencia, es mayor cuantas más parejas insemine, pero el fitness femenino no depende tanto del número de veces que la mujer es inseminada, sino de su capacidad para hacer progresar una de ellas. Eso podría explicar su menor interés por ser inseminada con frecuencia. La selección sexual habría establecido esa motivación diferencial como otro más de los mecanismos ligados a la eterna replicación de los genes.

Pero esa explicación encuentra cierto obstáculo en la propia experiencia humana y en los resultados de experimentos con animales. Ambos muestran que tanto hombres como mujeres son susceptibles de un declinar sexual tras la exposición repetida a los mismos estímulos. Por eso algunos investigadores creen que el efecto Coolidge en las hembras, incluyendo a las mujeres, no se ha estudiado todavía lo suficiente y que hay que seguir haciéndolo, pues podría relacionarse, entre otros factores, con el momento en curso del ciclo menstrual femenino.

Igualmente, los nuevos estudios deberían investigar cómo la repetida estimulación sexual afecta al sistema motivacional de la dopamina, pues es bastante probable que ese sistema esté implicado tanto en el declinar de la motivación sexual con la estimulación erótica repetida como en su renovación con los cambios de pareja, en hombres y mujeres.

Feromonas y conducta sexual: afrodisíacos naturales y artificiales

Para intensificar la motivación y la conducta sexual reproductora, la evolución ha desarrollado en muchos vertebrados inferiores un segundo sistema olfatorio, diferente del principal, el *sistema olfatorio accesorio*, basado en un órgano receptor llamado «vomeronasal», por su situación en el hueso vómer, entre la nariz y la boca. Desde ese órgano se proyectan neuronas a regiones motivacionales y emocionales del cerebro como la amígdala y el hipotálamo.

El sistema olfatorio accesorio o vomeronasal está especializado en captar determinadas sustancias químicas, llamadas *feromonas*, que informan de la receptividad sexual de los congéneres y de señales relacionadas con las madres gestantes y el cuidado de las crías. Las feromonas se secretan y pueden estar presentes en fluidos como la orina, las secreciones vaginales, el semen o el sudor. Se expelen al exterior y las captan los individuos de la misma especie. Cuando, por ejemplo, un macho de hámster capta las feromonas presentes en la vagina de una hembra se estimula su motivación y su conducta sexual.

La orina del macho ratón contiene feromonas que la hembra puede captar por su sistema olfatorio normal o por su sistema vomeronasal. La *darcina*, una proteína de la orina del macho, tiene propiedades reforzantes y resulta atractiva a las hembras, aunque también puede fomentar la agresividad entre machos. Los machos de ratón también expelen una proteína en sus lágrimas que, aunque no está claro que sea atractiva para las hembras, les induce la postura de lordosis.

Pero las feromonas, además de actuar como señales positivas que estimulan la conducta sexual, también pueden servir para inhibirla cuando no resulta conveniente. Así, otra proteína segregada también por las glándulas lacrimales del ratón en edad juvenil inhibe a los machos adultos de copular con ellos. Se cree que podría servir para impedir esa inconveniente conducta entre adultos y jóvenes de la misma especie. La mayoría de estas señales químicas que funcionan como feromonas las capta el sistema vomeronasal de la hembra del ratón.

Las feromonas son, por tanto, mensajeros químicos que, a diferencia de las hormonas, en lugar de trasladar información de una parte a otra del cuerpo, la llevan de un cuerpo a otro de la misma especie. A las que estimulan la motivación sexual de los congéneres se las llama genéricamente «afrodisinas». Otras feromonas, como veremos más adelante, son imprescindibles para estimular la conducta parental y hacer que los progenitores cuiden y mantengan a sus crías.

Las feromonas en los humanos

La presencia y el papel de las feromonas en los humanos han sido muy cuestionadas, pues carecemos de un sistema vomeronasal como los animales y hemos de usar el olfato normal para detectar cualquier sustancia con carácter de feromona. Con todo, nuestras glándulas sudoríparas, como las de las axilas, producen androstenos, sustancias esteroides olorosas que podrían tener un papel similar o equivalente a las feromonas en animales inferiores. Una de ellas, la *androstadienona*, está presente en mucha concentración en el sudor del hombre y puede ser captada por la mujer, aunque con sensibilidad y efectos discutibles. En una prueba, la aplicación de esa sustancia en los labios de mujeres mejoró su humor y su valoración del atractivo masculino, lo que podría contribuir a su motivación y receptividad sexual. Se ha dicho también que esta supuesta feromona favorece el atractivo general de una persona en reuniones sociales y que puede incluso facilitar acuerdos comerciales interesados.

En sus secreciones vaginales, las mujeres producen *copulinas*, pequeños ácidos grasos segregados en mayor cantidad durante los días en torno a la ovulación. Al actuar como una señal de receptividad, las copulinas pueden afectar a la motivación sexual masculina, pero su producción se reduce con la toma de anticonceptivos y al llegar la menopausia.

Sean las que sean las posibles feromonas humanas, una serie de observaciones sociales parece atribuirles alguna influencia relevante. Así, las mujeres que conviven largo tiempo juntas, compartiendo, por ejemplo, habitación, tienden a tener la regla al

mismo tiempo, es decir, poco a poco acaban sincronizando sus ciclos menstruales. Hay datos que indican también que las mujeres que mojan sus labios con una disolución en alcohol del sudor de la axila de otras donantes, aunque no convivan con ellas ni las conozcan, también tienden a sincronizar su ciclo menstrual con ellas. Las mujeres que, por otro lado, conviven con un hombre tienden a tener ciclos menstruales más cortos que las que viven solas. Aunque estos hallazgos no han sido suficientemente replicados, se sospecha que, en caso de ser verídicos, podrían resultar de influencias mutuas de feromonas masculinas y femeninas entre los actores.

De todas las observaciones supuestamente relacionadas con feromonas, o, más precisamente, con los olores, la más interesante científicamente es la de un experimento en el que diferentes mujeres pudieron oler las camisetas que habían llevado varios hombres que no conocían durante un ejercicio físico intenso y valorar cuál de esos olores, supuestamente contenedores de feromonas, les resultaba más agradable. El olor elegido por cada mujer correspondió por lo general al de la camiseta del hombre con el que, según confirmaron los análisis de ADN, tendría más compatibilidad genética y, por tanto, más probabilidad de una descendencia sana en caso de copular con él y quedar embarazada.

Nada pues más comparable a la atractiva cola del pavo real que el olor de las feromonas del varón. Al escoger el olor más agradable lo que la mujer elige entonces es calidad reproductora. El problema aquí es que la selección sexual no calculó la posibilidad de que el hombre con mejor olor no fuera precisamente el que le resultara más atractivo a la mujer que lo valoró. Tampoco tuvo en cuenta el poder de los desodorantes.

Por qué la pornografía es generalmente para los hombres y apenas para las mujeres

Si echamos una ojeada a la sección de revistas pornográficas de la prensa o de internet comprobaremos que la mayoría de ellas exhiben fotos de cuerpos femeninos y están dirigidas preferentemente a los hombres. Mirando en hemerotecas, podemos

comprobar que eso no es una moda de nuestro tiempo, pues ha sido siempre así, lo que lleva a preguntarnos por qué no ha habido y hay también una pornografía equivalente dirigida a las mujeres. La biología evolucionista y el concepto de fitness nos brindan, una vez más, una posible explicación en el contexto de la selección sexual.

Los genes del varón tendrán siempre muchas más probabilidades de pasar a algún descendiente cuantas más mujeres impregnen. La mujer, por el contrario, no tiene más probabilidad de transferir sus genes si es impregnada por muchos hombres, pues lo que más le garantiza su éxito reproductivo es que cualquier impregnación que reciba progrese. Alternativamente, para la mujer sería muy alto el costo de pasarse buena parte de su vida gestando nuevos descendientes.

Siendo esto así, la selección sexual pudo promover en el proceso evolutivo que las regiones del cerebro que procesan la visión, es decir, las de las cortezas occipital y temporal, estén más conectadas en los machos con las que producen motivación sexual, particularmente el hipotálamo y el sistema mesolímbico dopaminérgico, que las que procesan el mismo tipo de información en las hembras. Esas conexiones permiten que el varón estimule fácilmente su motivación sexual con los estímulos visuales y eróticos procedentes de la hembra. Esta, por su parte, garantiza más su éxito reproductivo ocupándose de sus crías que respondiendo con excitación sexual a los estímulos visuales procedentes del macho.

Esa facilitación visual podría estar ligada también por selección sexual a estímulos femeninos muy específicos, como la proporción del 0,7 entre el diámetro de la cintura respecto al de la cadera, para generar atractivo y motivación sexual de modo reflejo, es decir, sin necesidad de aprendizaje, simplemente por la vista. Siendo así, los inventores de la pornografía lo tuvieron verdaderamente fácil, pues solo tuvieron que copiar lo que la naturaleza ya había predispuesto.

Conducta parental

Aunque en algunas especies machos y hembras comparten el cuidado de la prole (del 5 al 10 % de las especies de mamíferos), la conducta maternal es siempre más prominente. Las hembras son

casi siempre quienes llevan el mayor peso, no solo en la gestación, sino en toda la conducta reproductora. Un ejemplo ilustrativo lo tenemos en roedores como la rata, donde la conducta maternal comienza ya en el período gestatorio con los preparativos para el alumbramiento, se intensifica al nacer las crías y se desvanece a partir de los 16 o 18 días, cuando los recién nacidos empiezan a valerse por sí mismos.

Las crías de rata son ciegas e incapaces de eliminar orina y excrementos por sí mismas, lo que hace especialmente necesario el cuidado materno. Pero eso no es lo único que realizan las madres, pues ya en tiempos de gestación fabrican nidos con el material que encuentran; durante el parto ayudan a las contracciones uterinas sacando a las crías con su boca; después se comen la placenta y el cordón umbilical y limpian las membranas que envuelven al feto. Al recién nacido le lamen periódicamente la región urogenital, lo que estimula la defecación y la orina. Eso le va a permitir además reciclar al menos dos tercios del agua perdida con la lactancia, algo especialmente útil cuando el agua no abunda. Las madres también buscan y recuperan a las crías cuando se las saca del nido.

La *conducta parental* es siempre estereotipada y propia de cada especie. Durante ella, los progenitores muestran una gran motivación para interactuar con las crías y una inhibición de otras actividades sociales, como el apareamiento o la agresión entre machos. Es una conducta altamente determinada por estados hormonales relacionados con la reproducción.

El cerebro parental

En el cerebro hay circuitos neuronales compartidos por machos y hembras que, según las hormonas que los activen, pueden dar lugar a conductas específicas de unos u otras. Como en otros aspectos de la conducta sexual, el NPOm es una región del hipotálamo muy importante para la conducta parental de los roedores. Los experimentos con optogenética han permitido marcar sus neuronas y demostrar que solo con estimularlas puede activarse la conducta parental tanto en machos como en hembras. Cuando, de un modo natural, los estrógenos de la hembra activan esta área promueven la

conducta maternal y, si esa misma área se daña, esta conducta se deteriora.

Pero sobre el NPOm inciden también otras hormonas como la progesterona, la prolactina y la oxitocina, todas ellas relacionadas también de algún modo con la conducta maternal. La progesterona, por ejemplo, parece incidir particularmente en la fabricación de nidos. La *prolactina*, como su nombre indica, promueve la producción de leche materna. De la oxitocina hablaremos más adelante. La importancia de las hormonas en la determinación de la conducta parental se pone en especial de manifiesto en experimentos en los que el tratamiento con hormonas esteroides en hembras vírgenes o ovarictomizadas les induce un estado similar al de gestación haciendo que su conducta sea maternal cuando ellas normalmente, es decir, sin ese tratamiento, evitan a los cachorros. Ni que decir tiene, además, que las ratas madres suelen ser mucho más maternales que las hembras vírgenes en relación con las crías.

Un avance reciente ha permitido averiguar que, de todas las neuronas del NPOm, que, como ya vimos, está involucrado también en la motivación y en la conducta sexual, las más específicamente relacionadas con la conducta parental son las que contienen el neurotransmisor galanina. Muchos estímulos sensoriales, olfatorios, auditorios y táctiles procedente de los cachorros, y captados por el sistema olfatorio vomeronasal de la madre anteriormente descrito, inciden sobre el NPOm para generar la conducta parental. El NPOm es, por tanto, el centro cerebral más importante de integración y control de la conducta parental en la rata.

LA OXITOCINA, UNA HORMONA PROSOCIAL

La *oxitocina* es una poderosa hormona que, por contribuir al estrechamiento de lazos positivos entre las personas, ha sido llamada «hormona del abrazo», «hormona del amor y la felicidad», «hormona de la confianza» y «hormona de la generosidad y la bondad». Apelativos, sin duda, exagerados, pues ¡qué más quisiéramos que esa sola hormona permitiera alcanzar esos estados! La oxitocina es una proteína pequeña, de tan solo nueve aminoácidos, descubierta en 1906 por el farmacólogo inglés Henry

Dale. Su composición química la estableció en 1953 el bioquímico estadounidense Vincent du Vigneaud. Por esos y otros hallazgos, ambos, Dale y Vigneaud, fueron reconocidos en 1953 y 1955, respectivamente, como premios Nobel de Fisiología y Medicina.

«Oxitocina» es un nombre derivado del griego y compuesto de dos palabras que significan «nacimiento rápido», lo que hace referencia a una de sus principales funciones: facilitar el parto. Se fabrica en el cerebro, en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y se deposita, como otras hormonas, en la hipófisis posterior (neurohipófisis), desde donde se libera a la circulación sanguínea en diferentes circunstancias de naturaleza social. La oxitocina afecta en especial a las conductas sexual y maternal y contribuye a crear o potenciar lazos de cierta estabilidad entre las parejas y las personas en general. Es, básicamente, una hormona prosocial.

Conducta sexual

Los experimentos con roedores han mostrado que la oxitocina estimula la conducta sexual del macho, promoviendo en parte la erección del pene y la eyaculación. Cuando esta hormona se infunde en el NPOm del hipotálamo, que como ya vimos es un importante centro cerebral de integración de la conducta sexual, facilita la copulación en machos tanto vírgenes como con experiencia, mientras que una sustancia antagonista de la oxitocina infundida en el mismo lugar la inhibe.

Uno de los más interesantes experimentos sobre la oxitocina y la motivación sexual lo realizaron Nathaniel Heintz y sus colaboradores de la Universidad Rockefeller estadounidense. Estos descubrieron un grupo de neuronas en la corteza prefrontal medial del ratón con receptores para la oxitocina. Cuando esas neuronas son silenciadas mediante técnicas optogenéticas en la hembra en celo, esta pierde todo interés en el macho y deja de aproximarse a él, pero mantiene ese mismo interés en la interacción con otras hembras o con piezas de LEGO. Curiosamente, no ocurrió eso mismo cuando las hembras ya no estaban en celo y se volvieron a silenciar las mismas neuronas. En los machos, de manera también

sorprendente, esa misma silenciación no disminuía su interés por las hembras. Se cree, por tanto, que ese grupo de neuronas de la corteza prefrontal medial es muy importante para controlar la motivación y el deseo de aparearse de los ratones hembras. Resulta de gran interés saber ahora si en la hembra humana, es decir, en la mujer, existe también un grupo equivalente de neuronas corticales que controla su motivación sexual.

Para conocer el efecto de la oxitocina sobre la conducta sexual humana una de las cosas que se han hecho es inyectarles la hormona a hombres o mujeres mediante un espray nasal. Generalmente se ha observado que, aunque la oxitocina inyectada no modifica de forma sustancial los parámetros básicos de la función sexual, como la motivación y la excitación, la erección del pene o la lubricación vaginal, sí que aumenta la intensidad del orgasmo y la satisfacción y saciedad tras la relación sexual, siendo estos efectos frecuentemente más pronunciados en el hombre. Algunas mujeres manifiestan también tras recibir la oxitocina sentirse más capaces de compartir sus deseos sexuales y empatizar con su pareja.

Conducta maternal

En la mujer, la oxitocina se libera antes del parto y durante el mismo, y lo facilita al provocar las contracciones que dilatan el cuello del útero. Es el llamado «reflejo de Ferguson». También se libera cuando los bebés estimulan al mamar los pezones maternos, lo que facilita la bajada de la leche. El Pitocin, que es una versión sintética de esta hormona, se utiliza para inducir y acelerar el parto. Esas son probablemente las funciones más relevantes de la oxitocina, y quizá por eso se ha estudiado más en hembras que en machos.

Conducta vinculante: amor, fidelidad, monogamia, bonhomía

Pero el efecto más especial de la oxitocina es el de crear o fortalecer vínculos de proximidad y relación entre las personas. Mari Cruz

Rodríguez del Cerro, una de las mejores especialistas en la investigación sobre conducta parental, ha comprobado cómo las capacidades mentales y el comportamiento de los descendientes pueden resultar altamente condicionados por las atenciones particulares de los progenitores, en especial durante períodos críticos de los primeros meses y años de vida. En su exitosa obra *El cerebro afectivo* destaca el afecto como epítome de todas las posibles conductas paternales benefactoras para el futuro de la progenie. «¿Amamos como hemos sido amados?» es la pregunta que sintetiza su particular convencimiento de la gran importancia que puede tener el trato paternal para el futuro de los descendientes.

Cuando la gente se abraza o se besa, al igual que durante el sexo, aumentan los niveles de oxitocina en sangre. También se ha observado un alto incremento en los niveles sanguíneos de oxitocina durante los primeros estadios de enamoramiento en las parejas jóvenes, comparados con los de las personas sin pareja. Esos niveles se correspondieron con la cantidad e intensidad de conducta afectiva entre los miembros de la pareja y persistieron durante al menos seis meses, además de mostrar una gran estabilidad en cada uno de ellos. Pero la oxitocina no solo refuerza los lazos y el deseo de seguir juntos en la pareja amorosa y sexual, pues lo hace también entre los progenitores y su prole. Tanto en los padres como en los niños, los niveles de la oxitocina aumentan con su mutuo trato interactivo. Al parecer, podría ocurrir también en la interacción entre animales y entre personas y animales. Por todo ello se ha hablado de la oxitocina como la hormona del amor y del vínculo familiar.

En el mismo sentido de vinculación, la oxitocina se relacionó también con la monogamia cuando se observó que, en dos cepas diferentes de campañoles, unos ratoncillos de pradera, una de ellas, que era habitualmente monógama, tenía más oxitocina en su cerebro que la otra, que era polígama. Más aún, el tratamiento cerebral con oxitocina de los campañoles polígamos inducía en ellos un comportamiento monógamo, pues se redujo el tiempo requerido para establecer una relación estable con una única pareja.

Como los campañoles, los monos titís de América también forman y mantienen parejas sociosexuales estables entre machos y hembras. Pero, a diferencia de los ratones, su monogamia no es tan

rígida y es más flexible, más parecida a la de los humanos. Pues bien, también se ha demostrado que la oxitocina facilita la fidelidad en las parejas de estos monos que ya están bien establecidas. Lo hace reduciendo el comportamiento sociosexual de los miembros de la pareja con otros extraños del sexo opuesto. Estamos todavía lejos de poder afirmar un efecto equivalente en los humanos, donde las relaciones de pareja son siempre dependientes de muchos factores y, por tanto, mucho más complejas.

En algunos casos se ha observado que la oxitocina administrada nasalmente incrementó la confianza y la generosidad respecto a otras personas. También mejoró la capacidad de identificar la expresión emocional de la cara de otras personas y rasgos de personalidad como la afectividad, el altruismo y la apertura personal. Ello ha sugerido posibles tratamientos de oxitocina para tratar alteraciones mentales como el estrés, la fobia social y la depresión postparto. Debido a que induce la liberación de sustancias inmunológicas como las prostaglandinas en el intestino, la oxitocina también podría usarse para tratar alteraciones como el colon irritable. Muchas otras interacciones sociales podrían también promover la liberación de oxitocina desde la hipófisis posterior para crear vínculos interpersonales, pero todas ellas requieren una confirmación y análisis más detallados.

¿Influye la oxitocina en la orientación sexual?

Entre los aspectos más sorprendentes de lo que puede hacer esta hormona hay que incluir la posibilidad de que contribuya también a condicionar la orientación sexual de los animales. Un grupo de investigadores de la Universidad de Veracruz, en México, lo ha puesto de manifiesto. Cuando a unas ratas machos vírgenes se les administró oxitocina junto con quinquirole, una droga que tiene en el cerebro el mismo efecto reforzante de la dopamina, y las pusieron después a cohabitar con otras ratas machos, desarrollaron preferencias sexuales por esos machos incluso cuando ya había desaparecido en sus cerebros el efecto de las sustancias administradas. Y no solo eso, pues cuando algunos días después se les dio a elegir entre una hembra en celo u otro macho, eligieron

nuevamente a este último y mostraron conductas de preferencia hacia él, como estando más tiempo a su lado, erecciones sin contacto u oler más sus genitales.

Todo ello ponía de manifiesto un condicionamiento de preferencia homosexual supuestamente establecido por el tratamiento previo en los cerebros de los machos en su origen heterosexuales. Por el momento no tenemos ningún indicio de que algo parecido pudiera ocurrir también en humanos.

Los males y mitos de la oxitocina

Debemos ser muy prudentes a la hora de valorar los efectos y las funciones de la oxitocina. No hay duda de que es una hormona prosocial, es decir, que contribuye, aunque de manera todavía muy desconocida, a establecer o reforzar vínculos entre las personas, no necesariamente de carácter sexual. Pero sería una simplificación y un error considerar que ella sola es la responsable de esos vínculos en un cerebro donde coexisten multitud de sustancias químicas, muchas de ellas también hormonas o neurotransmisores que interactúan de forma compleja para generar los sentimientos y el comportamiento de las personas. Son demasiados los factores que influyen en las interacciones y los vínculos sociales humanos como para simplificarlos en una hormona.

Aunque hemos puesto de manifiesto sus bondades, los niveles de oxitocina pueden ser también altos en situaciones no deseables, como el estrés, el aislamiento social y la infelicidad. También se ha observado que puede promover vínculos entre las personas de un mismo grupo o de varios diferentes que pueden ser fuente de favoritismos, endogamias, prejuicios, envidias, agresiones y hasta corrupción nacida de la colaboración. Los celos también pueden exacerbarse por la administración de una dosis de esta hormona. Para algunos investigadores, el conjunto de observaciones que tenemos actualmente sobre los efectos de la oxitocina tiene incluso más que ver con el estrés y el miedo que con el amor.

Todo eso sin olvidar las cuestiones y las incongruencias existentes con el sentido general de los efectos de la oxitocina, como el hecho de que las madres que dan a luz por cesáreas o no

amamantan a sus hijos no dejan por eso de establecer un fuerte vínculo con ellos, o la duda de qué clase de lazo puede establecerse entre el terapeuta que aplica un masaje y el masajeado, y si ese vínculo es mayor cuando el masaje es más intenso. ¿Por qué, como se ha dicho, las mujeres suelen quedar más atrapadas y esperar más que los hombres, incluso cuando suelen tener más anorgasmias y liberar por ello menos oxitocina, de una relación sexual casual? ¿Acaso quienes tienen un déficit en la producción de oxitocina cerebral, como los autistas, no podrán establecer fuertes lazos con otras personas? ¿Puede la oxitocina crear un vínculo tan fuerte o más intenso con los animales de compañía que con los familiares o amigos?

Quizá, como ha sugerido algún especialista, lo que hace la oxitocina, más que crear vínculos afectivos o hacernos mejores personas, es potenciar los sentimientos que ya tenemos. No nos engañemos ni creemos nuevos mitos. No existe una hormona del amor, ni de la felicidad ni de la bondad ni nada por el estilo. Se necesitan, además, muchos más estudios y mejor controlados en humanos para conocer en profundidad los efectos de una hormona pluripotencial como la oxitocina.

Cerebro de hombre/cerebro de mujer: conclusiones

Como hemos visto a lo largo de este capítulo, hay importantes diferencias entre el cerebro masculino y el femenino. No solo hormonales, sino también anatómicas, neuronales y conductuales. El cerebro del hombre pesa unos 100 gramos más que el de la mujer, y el peso cerebral promedio de los humanos es algo inferior a 1400 gramos. Las mujeres tienen mayor que los hombres el grosor de algunas partes de la corteza cerebral, además del cuerpo calloso, el compacto manojo de millones de fibras nerviosas que pone en comunicación los dos hemisferios cerebrales, el derecho y el izquierdo. Más detalladamente, las chicas y las mujeres jóvenes tienen conexiones interhemisféricas más fuertes que los hombres, mientras que los chicos y los hombres jóvenes tienen más fuertes las conexiones neuronales dentro de cada hemisferio.

La amígdala, que se relaciona con las emociones, es

generalmente mayor en los hombres, y el hipocampo, relacionado con la memoria, es mayor en las mujeres. Tal como ya hemos explicado, estructuras particulares, como el NPOm del hipotálamo y otras relacionadas con la motivación y la conducta sexual, tienen también diferente tamaño, número de neuronas y espinas dendríticas en hombres y mujeres. Ni que decir tiene que las distintas hormonas sexuales de cada sexo son en buena medida responsables de esas diferencias.

Con todo, los cerebros masculino y femenino son muy parecidos y muchas de sus diferencias, particularmente las de tamaño, son relativamente pequeñas o se han observado en un número limitado de ocasiones, por lo que necesitan confirmación. Además, muchas son meras correlaciones, es decir, diferencias que no implican relaciones de causa-efecto, por lo que no siempre podemos estar seguros de que sean las responsables de capacidades como el razonamiento matemático y la percepción espacial (generalmente mayores en los hombres), o las habilidades verbales (generalmente mayor en las mujeres), entre otras destrezas que son claramente diferentes en hombres y en mujeres.

También puede haber dudas sobre si las diferencias cerebrales determinan el comportamiento distinto de cada sexo, o si, por el contrario, es este último el responsable de las diferencias cerebrales. Sin embargo, las manipulaciones hormonales en animales y personas han demostrado que las diferencias cerebrales sí pueden determinar el comportamiento distinto, en especial en lo que se refiere a las conductas específicamente relacionadas con el sexo y la reproducción. Además, la moderna técnica optogenética, al permitir activar o desactivar a voluntad neuronas específicas del cerebro, está siendo clave para llegar a confirmar si determinadas estructuras o procesos fisiológicos son responsables directos de la diferente motivación y conducta sexual de hombres y mujeres. Digamos para concluir que ningún trabajo científico ha podido demostrar que los hombres sean más inteligentes que las mujeres o viceversa. Fijémonos pues en las diferencias individuales, las existentes entre dos hombres o entre dos mujeres, ya que son muchas veces más importantes y determinantes que las diferencias de sexo.

Epílogo

Manteniendo en forma las motivaciones y las ganas de vivir

> El placer puro no existe: siempre va acompañado de alguna inquietud.
>
> OVIDIO

Los placeres crean y mantienen la ilusión de vivir más allá de la inercia biológica, pero para obtenerlos hay que desearlos y buscarlos. Eso nos parece obvio, pues lo sentimos como algo garantizado. Aparentemente, nadie renuncia a un placer accesible y gratuito, sea comida, bebida, sexo, cultura o diversión. Pero ahora sabemos que el deseo de obtener placeres puede estar comprometido en cualquier edad si no funcionan con normalidad los mecanismos cerebrales de la motivación.

Uno de esos mecanismos, puede que el más importante, es el sistema motivacional de la dopamina. Hemos visto que cuando los animales pierden la dopamina de su cerebro cae su motivación por buscar refuerzos y placeres y dejan de trabajar para conseguirlos, como si ya no les interesaran. No es extraño, por tanto, que las pérdidas en los niveles de dopamina cerebral que puedan tener lugar de manera patológica en jóvenes o natural en personas mayores contribuyan al desinterés que muchas de ellas muestran en ciertos momentos por actividades como salir a pasear, viajar, reunirse con los amigos, ir a un restaurante o al cine, leer y otras muchas más que solemos tener a lo largo de la vida. Hasta el deseo de satisfacer motivaciones homeostáticas, como el comer, puede

perder fuerza cuando falta dopamina en el cerebro, algo que, como decimos, es posible que ocurra en cualquier edad de la vida, generando apatía y desmotivación generalizadas, aunque siempre será más probable que se produzca en los mayores que en los jóvenes.

Aquí procede recordar que la pérdida de dopamina en los pacientes de Parkinson no disminuye su capacidad para experimentar placeres, lo que refuerza la idea de que, más que perder esa capacidad, lo que desaparece en esos enfermos y muchos mayores es la motivación por buscarlos e iniciar comportamientos tendentes a conseguirlos, algo que sí depende de sus niveles cerebrales de dopamina. Tampoco es, por tanto, extraño que, aunque cueste convencer a las personas mayores para salir, viajar o ir a un restaurante, no dejan de disfrutarlo cuando tras insistir en ello conseguimos que lo hagan. Esto apoya el razonamiento según el cual la capacidad de sentir placer no es precisamente lo que más se pierde al envejecer.

Conociendo entonces, como hemos tenido ocasión de hacerlo a lo largo de este libro, los mecanismos cerebrales que los hacen posible, dos condiciones parecen imprescindibles en un buen programa personal para mantener las motivaciones y el deseo a lo largo de la vida: una consiste en evitar dañar esos mecanismos, sea descuidando la salud general del cuerpo o abusando de ellos. La otra consiste en comportarnos de modos que conserven a los mecanismos frecuentemente activos de un modo natural.

La salud general se mantiene de forma bien conocida por todos: con una alimentación sana y exenta en lo posible de grasas saturadas, con la práctica de ejercicio físico con regularidad y sin excesos y procurando dormir lo suficiente. Los problemas, no obstante, aparecen con el reiterado abuso de los mecanismos naturales que nos permiten obtener placer, pues lo buscamos siempre y tratamos de obtenerlo de la manera más fácil y rápida, y cuando está a nuestro alcance se nos dispara el sistema motivacional de la dopamina. Si no ponemos remedio entonces e intentamos controlarnos, podemos acabar desarrollando conductas adictivas a la hora de comer o beber, los juegos, las apuestas, el sexo, internet o las drogas. Adicciones todas ellas que pueden empezar como resultado de una motivación incentiva que, con el

abuso, acaba volviéndose homeostática y cada vez más difícil de satisfacer.

Así, se puede consumir una droga por curiosidad, por imitación social o, simplemente, para obtener placer en un momento de crisis emocional o de puro deseo. Pero cuando eso se hace repetidamente, puede llegar un tiempo en que la droga ya no se consuma para obtener placer, sino para evitar el malestar que genera dejar de consumirla. Puede ocurrir lo mismo con otras adicciones que no sean necesariamente a las drogas, como la del juego, la pornografía o internet.

Facebook, Twitter, Instagram y otras redes sociales tienen potentes propiedades de reforzadores secundarios. Crean un fuerte deseo de entrar en ellas debido a que funcionan como reforzadores intermitentes donde el participante nunca sabe cuándo aparecerá la noticia que le interesa. Los refuerzos intermitentes tienen una gran capacidad para mantener el comportamiento de las personas, por lo que las redes sociales son una poderosa fuente de adicción, capaz de generar sentimientos, comparaciones, celos y retos que afectan a la salud y el bienestar de los usuarios, algo que puede llegar a ser muy peligroso, especialmente en los jóvenes y los adolescentes.

En el camino de la adicción, el exceso de placer hiperactiva los sistemas dopaminérgico y de opioides endógenos, y aumenta el valor incentivo de los estímulos asociados a ese placer, como la simple visión de comidas muy sabrosas, del ordenador programado con juegos excitantes, o de los lugares donde se encuentra el sexo o la droga. Cuanto más se resiste el sujeto a consumir el producto o a retrasarlo, más alto es el valor incentivo del mismo y la motivación para obtenerlo. La elección inicial se convierte en un hábito y después en una conducta compulsiva. A largo plazo y por su uso abusivo, el sistema motivacional de la dopamina puede debilitarse y perder fuerza para mantener el deseo en las situaciones pertinentes. La intensidad y cualidad del placer que se obtiene también puede decaer, aunque se mantenga el interés por buscarlo. Todo ello puede originar síntomas depresivos e inanición conductual tanto en los jóvenes como en los mayores.

Un caso especial de abuso del placer es el consumo intermitente de dulces y azúcares. La industria alimentaria ha desarrollado el llamado «punto ciego», que es aquel en que la gente nunca se siente

satisfecha y sigue comiendo a pesar de haber ingerido muchas calorías. Los fabricantes lo consiguen dándole al producto la mezcla adecuada de dulce, grasa y salado, pues, como ya tuvimos ocasión de explicar, el placer controla la conducta de ingesta y dificulta que dejemos de comer mientras seguimos sintiéndolo. El efecto se complementa si se eliminan de esa comida los ingredientes más nutritivos, como las fibras o los minerales, pues ello actúa como una carencia energética que incrementa la producción de grelina, una hormona que, como ya vimos también, actúa en el cerebro aumentando el hambre. Ocurre particularmente con los jugos de fruta concentrados. Por otro lado, el exceso de calorías que pueden generar muchos de esos alimentos induce la retención de grasas. Es como un círculo vicioso en el que el individuo sigue comiendo y acumulando grasas porque no deja de sentir hambre.

El placer en exceso altera también los mecanismos corticales y subcorticales que nos permiten elegirlo voluntariamente, haciendo que busquemos su consecución inmediata a corto plazo y con una intensidad máxima activando estructuras emocionales como la amígdala y disminuyendo la regulación de la corteza insular y prefrontal, relacionadas, respectivamente, con el bienestar somático general y con los equilibrios y el conocimiento de las consecuencias a largo plazo de los excesos. En lenguaje psicológico diríamos que el exceso de placer puede comprometer también la actividad cognitiva característica de la llamada «inteligencia emocional», la capacidad cerebral que nos permite gestionar y modificar los sentimientos utilizando la razón. Todo lo dicho nos lleva a considerar la necesidad de moderar el consumo de cualquier tipo de placer para que el abuso del mismo no acabe deteriorando los mecanismos cerebrales que lo hacen posible.

El segundo componente del programa que sugerimos para mantener en forma las motivaciones consiste en activarlas apropiada y frecuentemente de modo natural. Este componente suele estar muy activo en las personas jóvenes, pues están viviendo de manera continua circunstancias variadas y novedosas altamente estimulantes de los sistemas motivacionales del cerebro. Pero es muy importante también en las personas mayores, al sobrevenir los primeros síntomas de la neurodegeneración natural que todos acabaremos padeciendo si vivimos lo suficiente. Es entonces cuando

se hace más necesario que nunca generar nuevas dosis de dopamina cerebral mediante un comportamiento lo más opuesto posible a un tipo de vida sedentario y rutinario. El sillón es necesario, pero no siempre es el mejor amigo de la vejez.

Aunque no nos apetezca, cuando nos hacemos mayores debemos esforzarnos más que nunca para introducir variedad y novedad en todas aquellas facetas de la vida que no comprometan otro tipo de intereses personales. Hay que esforzarse en ello, lo que implica cerrar los ojos a la desmotivación natural de la edad y salir, moverse, potenciar las relaciones sociales y de ocio, viajes, lecturas, lugares de paseo, planes de acción personales o compartidos con amigos, vecinos o colegas, cursos de lenguas o de formación general, etc. Hay observaciones científicas que ponen de manifiesto que la longevidad puede depender tanto o más de la vida social de las personas que de la alimentación o el ejercicio físico.

Dichos planes ya no tendrán más finalidad que ellos mismos, pues no haremos un curso de chino para aprender la lengua de Mao Tse Tung, sino para disfrutar haciéndolo, relacionándonos con otras personas y manteniendo el cerebro permanentemente activo. Tampoco haremos un curso de magia solo para descubrir los trucos, sino, sobre todo, para crear la motivación de ejecutarlos después ante amigos y familiares, potenciando con ello nuestra vida social. Los descubrimientos y las sorpresas que frecuentemente genera ese tipo y otros muchos de movilidad, a la que muchos mayores no se prestan por comodidad, pereza o desconfianza, son necesarios para crear nuevas motivaciones o para aumentar las ya existentes gracias a la elevación de los niveles de dopamina y otras sustancias cerebrales que puedan relacionarse directa o indirectamente con la motivación y el placer.

Nos guste o no reconocerlo, somos seres programados biológicamente para conservar la vida y reproducirnos. Las motivaciones son la fuerza, el motor que la evolución ha generado para inducirnos a sobrevivir más allá de la inercia biológica y para evitar que los malos tiempos nos hagan desfallecer. Asumamos ese oculto destino de la naturaleza olvidándolo y aprovechando la capacidad de sentir motivaciones que la misma nos otorga para hacer que nuestro tránsito por este mundo sea lo más agradable posible.

Bibliografía recomendada

1.

PLACER Y MOTIVACIÓN

Berridge, K. C. y M. L. Kringelbach, «Pleasure Systems in the Brain», *Neuron*, 86 (3/2015), pp. 646-664.

Schultz, W., «Dopamine Reward Prediction-Error Signalling: A Two-component response», *Nature Reviews Neuroscience*, 17 (2016), pp. 183-195.

Volkow, N.; Wise, R. A. y R. Baler, «The Dopamine Motive System: Implication for Drug and Food Addiction», *Nature Reviews Neuroscience*, 18 (2017), pp. 741-752.

Wise, R. A. y G. F. Koob, «The Development and Maintenance of Drug Addiction», *Neuropsychopharmacology*, 39 (2014), pp. 254-262.

2.

EL SUEÑO Y LA VIGILIA

Boyce, R.; Williams, S. y A. Adamantidis, «REM Sleep and Memory», *Current Opinion in Neurobiology* 44 (2017), pp. 167-177.

Frase L.; Nissen, C.; Riemann,
D. y K.
Spigelhalder, «Making Sleep Easier: Pharmacological Intervention for Insomnia», *Expert Opinion on Pharmacotheraphy*, 19 (13/2018), pp. 1465-1473.

Girardeau, G.; Inema, I. y G. Buzsáki, «Reactivations of Emotional Memory in the Hippocampus-Amygdala System During Sleep», *Nature Neuroscience*, 20 (11/2017), pp. 1634-1642.

Krause, A. J.; Simon, E. B.; Mander, B. A.; Greer, S. M.; Saletin, J. M.; Goldstein-Piekarski, A.
N. y M.
P. Walker, «The Sleep-Deprived Human Brain», *Nature Reviews Neuroscience*, 18 (7/2017), pp. 404-418.

LeGates, T. A.; Fernandez, D.
C. y S.
Hattar, «Light as a Central Modulator of Circadian Rhythms, Sleep and Affect», *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (7/2014), pp. 443-454.

Mander, B. A.; Winer, J.
R. y M.
P. Walker, «Sleep and Human Aging», *Neuron* 94 (1/2017), pp. 19-36.

Neubauer, D. N.; Pandi-Perumal, S. R.; Spence, D. W.; Buttoo,
K. y J.
M. Monti, «Pharmacotherapy of Insomnia», *Journal of Central Nervous System Diseases*, 10 (2018), pp. 1-7.

Peever,
J. y P.
M. Fuller, «The Biology of REM Sleep», *Current Biology*, 27(22/2017), pp. R1237-R1248.

Scammell, T. E.; Arrigoni,
E. y J.
O. Lipton, «Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep»,

Neuron 93 (4/2017), pp. 747-765.

Siclari, F.; Baird, B.; Perogamvros, L.; Bernardi, G.; LaRocque, J. J.; Riedner, B.; Boly, M.; Postle, B.
R. y G.
Tononi, «The Neural Correlates of Dreaming», *Nature Neuroscience*, 20 (6/2017), pp. 872-878.

3.
El
HAMBRE Y LA INGESTA DE ALIMENTOS

Bliss, E.
S. y E.
Whiteside, «The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity», *Frontiers in Physiology*, 9 (2018), art. 900.

Caron, A.; Lee, S.; Elmquist, J.
K. y L.
Gautron, «Leptin and Brain-Adipose Crosstalks», *Nature Reviews Neuroscience*, 19 (3/2018), pp. 153-165.

Heisler, L.
K. y D.
D. Lam, «An Appetite for Life: Brain Regulation of Hunger and Satiety», *Current Opinion in Pharmacology*, 37 (2017), pp. 100-106.

Kim, K. S.; Seeley, R.
J. y D.
A. Sandoval, «Signalling from the Periphery to the Brain that Regulates Energy Homeostasis», *Nature Reviews Neuroscience*, 19 (4/2018), pp. 185-196.

Lee, P.
C. y J.
B. Dixon, «Food for Thought: Reward Mechanisms and Hedonic Overeating in Obesity», *Current Obesity Reports*, 6 (4/2017), pp. 353-361.

MacLean, P. S.; Higgins, J. A.; Giles, E. D.; Sherk, V. D. y M. R. Jackman, «The Role for Adipose Tissue in Weight Regain After Weight Loss», *Obesity Reviews*, 16 Suppl 1 (2015), pp. 45-54.

Mattson, M. P.; Moehl, K.; Ghena, N.; Schmaedick, M. y A. Cheng, «Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity and Brain Health», *Nature Reviews Neuroscience*, 19 (2/2018), pp. 63-80.

Pan, W. W. y M. G. Jr. Myers, «Leptin and the Maintenance of Elevated Body Weight», *Nature Reviews Neuroscience*, 19 (2/2018), pp. 95-105.

4.
LA SED Y LA HOMEOSTASIS HIDROMINERAL

Bernal, A.; Mahía, J. y A. Puerto, «Animal Models of Central Diabetes Insipidus: Human Relevance of Acquired Beyond Hereditary Syndromes and the Role of Oxytocin», *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 66 (2016), pp. 1-14.

Leib, D. E.; Zimmerman, C. A. y Z. A. Knight, «Thirst», *Current Biology*, 26 (24/2016), pp. R1260-R1265.

Zimmerman, C. A.; Leib, D. E. y Z. A. Knight, «Neural Circuits Underlying Thirst and Fluid Homeostasis», *Nature Reviews Neuroscience* 18(8/2017), pp. 459-469.

5.

CONDUCTA SEXUAL Y PARENTAL

Fisher, A. D.; Ristori, J.; Morelli, G. y M. Maggi, «The Molecular Mechanisms of Sexual Orientation and Gender Identity», *Molecular and Cellular Endocrinology*, 467 (2018), pp. 3-13.

Guillamón, A.; Junque, C. y E. Gómez-Gil, «Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism», *Archives of Sexual Behavior* 45 (7/2016), pp. 1615-1648.

Kohl, J.; Babayan, B. M.; Rubinstein, N. D.; Autry, A. E.; Marin-Rodriguez, B.; Kapoor, v.; Miyamishi, K.; Zweifel, L. S.; Luo, L.; Uchida, N. y C. Dulac, «Functional Circuit Architecture Underlying Parental Behaviour», *Nature*, 556 (7701/2018), pp. 326-331.

McCarthy, M. M.; Nugent, B. M. y K. M. Lenz, «Neuroimmunology and Neuroepigenetics in the Establishment of Sex Differences in the Brain», *Nature Reviews Neuroscience*, 18 (8/2017), pp. 471-484.

Micevych, P. E. y R. L. Meisel, «Integrating Neural Circuits Controlling Female Sexual Behavior», *Frontiers in System Neuroscience*, 11 (2017), art. 42.

Perez-Laso, C.; Cerdan, S.; Junque, C.; Gómez, Á.; Ortega, E.; Mora, M.; Avendaño, C.; Gómez-Gil, E.; Del Cerro, M. C. R. y A. Guillamón, «Effects of Adult Female Rat Androgenization on Brain Morphology and Metabolomic Profile», *Cerebral Cortex*, 28 (8/2018), pp. 2846-2853.

Poeppl, T. B.; Langguth, B.; Rupprecht, R.; Safron, A.; Bzdok, D.; Laird, A.
R. y S.
B. Eickhoff, «The Neural Basis of Sex Differences in Sexual Behavior: A Quantitative Meta-Analysis», *Frontiers in Neuroendocrinology*, 43 (2016), pp. 28-43.

Rodríguez del Cerro, M. C., *El cerebro afectivo*, Plataforma Editorial, 2017.

Safron, A.; Klimaj, v.; Sylva, D.; Rosenthal, A. M.; Li, M.; Walter,
M. y J.
M. Bailey, «Neural Correlates of Sexual Orientation in Heterosexual, Bisexual, and Homosexual Women», *Scientific Reports*, 8 (1/2018), p. 673.

Smith, E. S.; Junger, J.; Derntl,
B. y U.
Habel, «The Transsexual Brain —A Review of Findings on the Neural Basis of Transsexualism», *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 59 (2015), pp. 251-266.

Swift-Gallant,
A. y D.
A. Monks, «Androgenic Mechanisms of Sexual Differentiation of the Nervous System and Behavior», *Frontiers in Neuroendocrinology*, 46 (2017), pp. 32-45.

Ventura-Aquino, E.; Fernández-Guasti,
A. y R.
G. Paredes, «Hormones and the Coolidge Effect», *Molecular and Cellular Endocrinology*, 467 (2018), pp. 42-48.

Verhaeghe, J.; Gheysen,
R. y P.
Enzlin, «Pheromones and their Effect on Mood and Sexuality», *Facts Views Vis Obgyn*
Women's
, 5 (3/2013), pp. 189-195.

Glosario de términos y acrónimos

Acuaporinas: Proteínas que funcionan como miniconductos o canales transmembrana que permiten que el agua pueda entrar o salir de las células movida por fuerzas osmóticas reguladoras.

Adenohipófisis: Parte anterior de la glándula hipófisis.

Adenosina: Sustancia cerebral que promueve el sueño.

ADN: Sigla de ácido desoxirribonucleico. Molécula helicoidal portadora de los genes y contenida en los cromosomas.

Agonistas opiáceos: Sustancias químicas que reproducen los efectos de las drogas derivadas del opio, como la morfina.

AGRP/NPY: Neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo que estimulan el hambre y la ingesta. (Expresan, respectivamente, la proteína r-agouti y el neuropéptido Y.)

Aldosterona: Hormona corticomineral fabricada en la corteza de las glándulas suprarrenales. Impide la pérdida de sales por la orina.

Alfafetoproteína: Hormona que se liga a los estrógenos que circulan por la sangre materna secuestrándolos y evitando que el cerebro femenino los masculinice.

Amígdala: Estructura del lóbulo temporal del cerebro implicada en el procesamiento de las emociones.

Aminoácidos: Moléculas de las que se componen las proteínas.

AMPA: Molécula receptora postsináptica implicada en la formación del aprendizaje y la memoria.

Anabolismo: Acción del sistema nervioso vegetativo que

promueve el ahorro energético.

Androfílico: Que siente atracción sexual por los hombres. La mayoría de las mujeres son androfílicas.

Andrógenos: Hormonas sexuales masculinas producidas en los testículos. La testosterona es el principal andrógeno.

Androstadienona: Androsteno, es decir, sustancia esteroidea olorosa, presente en el sudor del hombre que podría tener un papel similar o equivalente a las feromonas en animales inferiores.

Androstendiona: Hormona producida en la corteza de las glándulas suprarrenales de hombres y mujeres. Es responsable del crecimiento del vello en el pubis y las axilas.

Angiotensina II: Hormona con gran potencia vasoconstrictora, es decir, con considerable capacidad para aumentar la presión sanguínea.

Anhedonia: Pérdida, generalmente patológica, de la capacidad de sentir placer.

AP: Sigla de *área postrema*, implicada en la homeostasis energética.

Apatía: Pérdida de motivación para todo tipo de actividades, sean físicas, cognitivas o emocionales.

ATV: Sigla de área tegmental ventral del mesencéfalo, parte del sistema mesolímbico dopaminérgico. Sus neuronas sintetizan y liberan dopamina en el núcleo accumbens y otras regiones corticales.

Autoestimulación eléctrica intracraneal: Conducta de los animales, generalmente ratas, consistente en presionar una palanca del interior de su jaula para activar un dispositivo que envía pequeñas descargas eléctricas a su cerebro a través de un electrodo implantado de manera permanente en el mismo.

Autogenofilia: Amarse a uno mismo como mujer.

Axón: Prolongación por la que cada neurona envía su información

a otras neuronas o células de órganos como los músculos.

BDNF: Molécula neurotrófica implicada en el control del peso corporal y en la conducta sexual de los machos.

Bilis: Sustancia fabricada en el hígado y acumulada en la vesícula biliar. Sirve para emulsionar las grasas de la digestión.

Bisexual: Persona sexualmente atraída por cualquiera de los dos sexos, masculino o femenino.

BNST: Sigla en inglés de núcleo cama de la estría terminal (*Bed Nucleus of the Stria Terminalis*), implicado en el apetito de sales. Se trata de una estructura sexodimórfica que podría estar implicada en el transexualismo.

Cápsula de Bowman: Lugar de cada nefrona donde se realiza el filtrado de la sangre.

Catabolismo: Acción del sistema nervioso vegetativo que promueve el gasto energético.

CCK: Abreviatura de colecistoquinina, hormona producida por el sistema digestivo e implicada en la digestión y la saciedad.

Cerebro: Parte del encéfalo que contiene ambos hemisferios cerebrales y el diencéfalo. Este último contiene a su vez al tálamo y al hipotálamo, entre otras estructuras.

Cetonas: Moléculas formadas en el hígado a partir de los ácidos grasos y utilizadas por las neuronas como combustible alternativo a la glucosa.

Ciclo menstrual: Ciclo de producción hormonal en la mujer que tiene una duración aproximada de un mes.

Cigoto: Óvulo fecundado por un espermatozoide.

Climaterio: Tiempo en el que tiene lugar una disminución de la actividad funcional de las gónadas y, por tanto, se reduce considerablemente la producción de hormonas y la actividad sexual de hombres y mujeres. En la mujer es la menopausia.

CNTF: Molécula neurotrófica implicada el control del peso corporal.

Conducta parental: Conducta de los progenitores encaminada al cuidado y la protección de sus crías recién nacidas.

Contrave: Medicamento consistente en una combinación de bupropiona y naltrexona, comercializado en Estados Unidos para tratar la obesidad.

Copulinas: Pequeños ácidos grasos segregados por las mujeres en mayor cantidad en los días en torno a la ovulación. Al actuar como una señal de receptividad, pueden afectar a la motivación sexual masculina.

Corteza cerebral: Parte más voluminosa y visible de los hemisferios cerebrales. Se divide en cuatro lóbulos: el frontal, el parietal, el occipital y el temporal.

Corteza insular: Porción de corteza cerebral sumergida en el plegamiento que forma la cisura de Silvio entre los lóbulos temporal y frontal. Implicada en el sentido interoceptivo, el sentido del gusto, la percepción del propio cuerpo y la autoconsciencia.

Corteza orbitofrontal: Porción del lóbulo frontal del cerebro situada sobre las órbitas oculares. Implicada en la valoración de los estímulos sensoriales percibidos y en la relación entre las emociones y el razonamiento.

Cromosoma: Empaquetamiento en los núcleos celulares que contiene porciones de ADN plegadas gracias a unas proteínas llamadas *histonas*.

Cuerpo lúteo: Estructura secretora de estrógenos que se forma en el folículo ovárico tras su ruptura para permitir la salida del óvulo.

Darcina: Proteína de la orina del macho que tiene propiedades reforzantes y resulta atractiva a las hembras.

Dendritas: Prolongaciones ramificadas de las neuronas. En ellas se hallan las sinapsis por donde las neuronas reciben la información de otras neuronas u órganos.

Diabetes insípida: Enfermedad que origina una orina, sed y

consumo de agua excesivos. Su causa es algún tipo de daño en la región hipotalámico-hipofisaria del cerebro.

Diabetes mellitus: Enfermedad en la que, por falta de insulina o por mal funcionamiento de la misma, las células del cuerpo no captan suficientemente la glucosa que necesitan para funcionar, lo que hace que ese azúcar se acumule en la sangre y se pierda por la orina.

Dihidrotestosterona: Hormona esteroidea, andrógeno con mayor poder masculinizador que la testosterona.

Disforia de género: Malestar de algunos transexuales que altera su vida considerablemente.

Diuresis: Pérdida de agua por la orina.

Dopamina: Neurotransmisor del sistema nervioso implicado en procesos motivacionales. Se sintetiza en neuronas del ATV y la sustancia negra.

EEG: Sigla de *electroencefalograma*, registro de la actividad eléctrica de las neuronas de todo el cerebro o de una parte.

Efecto Coolidge: Renovado interés en la motivación y capacidad sexual al cambiar de pareja.

Efecto *priming*: Motivación por seguir comiendo una vez que se empieza a hacerlo.

EMG: Sigla de *electromiograma*, registro de la actividad muscular.

Encefalinas y endorfinas: También denominadas opiáceos endógenos, sustancias producidas y ubicuas en gran parte del cerebro cuya función natural genera placer del mismo modo que lo hacen la morfina y otras sustancias derivadas del opio cuando las consumen animales y humanos.

Encéfalo: Conjunto de cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo. Literalmente, la parte del sistema nervioso alojada en la cabeza.

Enfermedad de Parkinson: Enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por temblores y déficit del neurotransmisor dopamina.

Epigenética: Modificaciones en el ADN o en sus histonas asociadas que en ningún caso implican cambios en los propios genes, pero sí en cómo están situados respecto al plegamiento del ADN para que puedan expresarse o no. Las marcas epigenéticas principales consisten en acetilaciones (añadidos de moléculas acetilo) y metilaciones (añadidos de moléculas metilo).

Eritropoyesis: Función fisiológica que tiene lugar en la médula de los huesos para producir hematíes, los glóbulos rojos de la sangre.

Error de predicción: Diferencia entre lo que esperamos, o no esperamos, y lo que en realidad acontece.

Espermatozoide: Gameto masculino que se produce en los testículos.

Espinas dendríticas: Pequeñas protuberancias de las neuronas que les permiten formar sinapsis, es decir, conexiones con otras neuronas.

Estradiol: Principal estrógeno, producido en los ovarios.

Estrógenos: Hormonas sexuales femeninas, producidas en los ovarios.

Feromonas: Sustancias químicas producidas por ciertas glándulas del cuerpo que cuando las capta otro cuerpo de la misma especie animal producen en él cambios fisiológicos y conductuales relacionados con las conductas reproductoras y parentales.

Fibra nerviosa: Sinónimo de *axón*.

Fitness: Concepto que en biología evolutiva se refiere a la capacidad de un animal o persona para transmitir sus genes a las sucesivas generaciones. El fitness directo consiste en copular para producir descendientes propios de un sujeto y el indirecto consiste en ayudar a reproducirse a hermanos o familiares, que, por el mero hecho de serlo, llevan también muchos de los genes propios.

Folículos ováricos: Pequeñas esferas de células epiteliales que rodean el óvulo como si fueran una cáscara. Es la fuente de los

gametos, es decir, de los óvulos femeninos y también de los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas.

FTO: Gen implicado en la obesidad.

GABA: Sigla en inglés de *ácido gamma aminobutírico (Gamma-Aminobutyric Acid)*, neurotransmisor inhibitorio del cerebro.

Galanina: Neurotransmisor inhibidor que induce el sueño inhibiendo las monoaminas de la vigilia.

Gametos: Son los óvulos y los espermatozoides.

Genoma humano: Conjunto de 23 pares de cromosomas portadores de los miles de genes que caracterizan a nuestra especie y ubicados en los núcleos de todas y cada una de las células del cuerpo.

Gestágeno: Hormona implicada en el proceso de gestación de un nuevo ser. Por ejemplo, la progesterona es un gestágeno.

Ginefílico: Que se siente sexualmente motivado por las mujeres. La mayoría de los hombres son ginefílicos.

Glándula pineal: Glándula del cerebro de los mamíferos que segrega melatonina, una sustancia que induce sueño. También se conoce como *epífisis*.

Glía: Células que acompañan a las neuronas en el cerebro.

GLP1: Péptido similar al glucagón. Hormona producida por el tubo digestivo, implicada en la saciedad.

Glucagón: Hormona producida por el páncreas que controla la fase de ayuno de la digestión.

Glucógeno: Macromolécula que viene a ser como un rosario de moléculas de glucosa. Se almacena en el hígado si hay excedente de energía.

Glucosa: Principal hidrato de carbono procedente de la alimentación y que las células utilizan como combustible.

Glutamato: Ácido glutámico, uno de los principales neurotransmisores excitatorios del cerebro y las neuronas.

Gónadas: Los ovarios y los testículos.

Gonadotropinas: Hormonas producidas en la adenohipófisis que estimulan las gónadas. Son la HFE y la LH. También se conocen como *hormonas gonadótropas*.

Grelina: Hormona secretada por células del estómago. Se trata de una poderosa hormona orexigénica, inductora del hambre y la ingesta.

GWAS: Sigla de *Genome-Wide Association Studies*, análisis que permiten descubrir muchos genes implicados en la obesidad.

Hermafroditismo: Capacidad de funcionar reproductivamente como macho y como hembra, es decir, de producir tanto gametos masculinos como femeninos, óvulos o espermatozoides.

Heterosexual: Persona sexualmente atraída por las del sexo contrario.

HFE: Sigla de hormona folículo estimulante, gonadotropina que estimula los folículos ováricos.

Hipernatremia: Exceso de sales en la sangre.

Hipervolemia: Exceso de agua en la sangre.

Hipocampo: Estructura del lóbulo temporal del cerebro implicada en la formación de la memoria.

Hipocretinas: Sinónimo de *orexinas*.

Hipófisis: Glándula principal del sistema endocrino, también llamada *glándula pituitaria*.

Hipotálamo: Estructura par del suelo del diencéfalo, en el centro del cerebro. Se trata de la estructura del cerebro más importante relacionada con procesos motivacionales como el sueño, el hambre, la sed o la conducta sexual.

Histamina: Monoamina sintetizada en el hipotálamo. Además de promover la vigilia, activa la locomoción y el movimiento cuando estamos despiertos.

Histonas: Proteínas que mantienen al ADN plegado en los

cromosomas e influyen de ese modo en que los genes próximos puedan expresarse o no.

HL: Sigla de hipotálamo lateral, implicado en la regulación del hambre y la ingesta.

Homeostasis energética: Proceso automático que controla la comida ingerida y el peso corporal. Es equivalente al metabolismo energético.

Homeostasis hidromineral: Proceso automático que regula los fluidos y sales y su distribución en los diferentes compartimentos del organismo.

Homocigosis: Relación que tiene un organismo con respecto a un gen cuando los dos genes (alelos) que codifican la misma sustancia son iguales. Eso significa que, si los dos genes de cada pareja codifican una misma sustancia inconveniente, el individuo heredará inevitablemente el mal. La endogamia aumenta la homocigosis, de ahí la mayor aparición de enfermedades genéticas en las sociedades endogámicas.

Homosexual: Persona sexualmente atraída por otras de su mismo sexo.

Hormona: Sustancia química producida por ciertas glándulas del cuerpo, como la hipófisis o los testículos, que alcanza a través de la sangre a otros tejidos u órganos en los que produce modificaciones anatómicas y fisiológicas.

Hormona antidiurética: Sinónimo de *vasopresina*.

Hormonas esteroides: Hormonas fabricadas principalmente en las gónadas. Los *andrógenos* y los *estrógenos* son hormonas esteroideas y sexuales. También se conocen como *esteroides* u *hormonas esteroideas*.

Hormonas gonadótropas: Sinónimo de *gonadotropinas*.

Hormonas sexuales: Hormonas esteroides fabricadas en las gónadas a partir del colesterol. Hay dos tipos principales, los estrógenos, sintetizados en los ovarios, y los andrógenos, sintetizados en los testículos.

HPV: Sigla de hipotálamo paraventricular, implicado en la saciedad y la disminución de la ingesta de alimento.

ICT: Sigla de índice de cintura/talla, perímetro de la cintura justo por encima del ombligo dividido por la estatura de la persona.

Identidad de género: Según la Organización Mundial de la Salud, constructo exclusivamente humano que combina la conciencia de uno mismo y del propio sexo con la influencia de las normas culturales, sus predisposiciones implícitas y las expectativas parentales.

IMC: Sigla de índice de masa corporal, resultado de dividir los kilos de peso de la persona por el cuadrado de su estatura en metros.

Insulina: Hormona producida por el páncreas que controla la fase de absorción de la digestión.

Kin selection: En castellano, «selección de familia». Transmisión de genes mediante fitness directo o indirecto.

LDT: Sigla en inglés de núcleo laterodorsal tegmental (*Laterodorsal Tegmental Nucleus*), implicado en el sueño REM.

Leptina: Hormona producida por el tejido adiposo que regula el hambre y el peso corporal. Disminuye la motivación por comer reduciendo la actividad del sistema motivacional de la dopamina.

LH: Sigla en inglés de hormona luteinizante (*Luteinizing Hormone*), gonadotropina, hormona de la ovulación.

Lipolisis: Proceso de ruptura de lípidos en el tejido adiposo. Forma parte del metabolismo energético a largo plazo.

Lóbulo cerebral: Una de las cuatro grandes regiones en que se divide la corteza de cada hemisferio cerebral.

Lordosis: Postura de la hembra doblada hacia atrás para permitir el acceso del macho a la copulación.

LT: Sigla de lámina terminal, pequeña región del cerebro, anterior y ventral al tercer ventrículo, que controla las señales de la sangre implicadas en la homeostasis hidromineral.

Médula espinal: Estructura alargada del sistema nervioso incluida en la columna vertebral. En ella se establecen los diferentes nervios sensoriales y motores que van o vienen de los músculos y las vísceras hacia el cerebro.

Meiosis: División celular que tiene lugar en las gónadas y produce células con un único cromosoma en cada par (las células haploides).

Melanocortina: Hormona sintetizada por las neuronas POMC del núcleo arqueado que activa las neuronas del hipotálamo paraventricular (HPV) para producir saciedad.

Melanopsina: Fotopigmento de las células ganglionares fotosensitivas de la retina.

Melatonina: Hormona de la glándula pineal del cerebro que favorece el sueño mediante un ritmo e intensidad de liberación inverso al de la luz/oscuridad: a más luz, menos melatonina y menos sueño; a más oscuridad, más melatonina y más sueño.

Menopausia: Atrofia de los ovarios. Véase también *climaterio*.

Metabolismo energético: Proceso automático de regulación y control de la comida ingerida y el peso corporal. También se conoce como homeostasis energética.

Microglía: Tipo de *glía* (célula glial del cerebro), célula muy pequeña que pertenece al sistema inmunológico.

Microbiota intestinal: Conjunto de bacterias que colonizan y pueblan el sistema gastrointestinal.

Mitocondrias: Orgánulos de las células que le proporcionan la energía necesaria para la actividad celular.

Mitosis: División celular en la que una célula madre da lugar a dos células hijas iguales, cada una de ellas con dos cromosomas en cada par (células diploides).

Monoaminas: Sustancias químicas que contienen un grupo amino y actúan en el cerebro como *neurotransmisores* y neuromoduladores.

Monogamia: Sistema de apareamiento que consiste en un solo hombre con una sola mujer.

Narcolepsia: Enfermedad que se caracteriza por inesperadas y abruptas pérdidas de vigilia y la caída repentina en el sueño.

Nefrona: Sistema de conductos situados adyacentes a los vasos sanguíneos. Es la unidad funcional del riñón para el filtrado de la sangre.

Nervio: Agrupación compacta de múltiples axones o fibras nerviosas de diferentes neuronas. Los nervios llevan información en forma de potenciales de acción entre los órganos sensoriales, los músculos, las vísceras y distintas estructuras o partes del sistema nervioso.

Nervio vago: Uno de los nervios llamados *pares craneales*. Recorre buena parte del cuerpo y está implicado en la digestión y el metabolismo energético.

Neurohipófisis: Parte posterior de la hipófisis.

Neuroimagen: Imagen de una sección o parte del sistema nervioso obtenida mediante técnicas como la resonancia magnética funcional (RMF).

Neurona: Célula del sistema nervioso.

Neuropéptidos: Pequeñas proteínas del cerebro con pocos aminoácidos.

Neurotransmisor: Sustancia química mediante la cual una neurona pasa a otra su información en las sinapsis.

NMDA: Sigla de *N-Metil-D-Aspartato*, molécula receptora postsináptica implicada en la formación del aprendizaje y la memoria.

NPBl: Sigla de núcleo parabraquial lateral, implicado en la homeostasis energética.

NPOm: Sigla de núcleo preóptico mediano del hipotálamo, componente de la lámina terminal implicado en la regulación de la sed y también en la motivación y la conducta sexual de

machos y hembras.

NSO: Sigla de núcleo supraóptico del hipotálamo, cuyas neuronas sintetizan la hormona vasopresina.

NTS: Sigla de núcleo del tracto solitario, implicado en la homeostasis energética y la regulación del apetito de sales.

Núcleo accumbens: Núcleo estriado de la base del cerebro. Forma parte del sistema mesolímbico dopaminérgico y está implicado en la motivación y el placer.

Núcleo arqueado: Núcleo del hipotálamo regulador del hambre y la ingesta de alimento.

Núcleo neuronal: Agrupación compacta de cuerpos neuronales.

Opiáceos endógenos: Sustancias químicas del propio cerebro que tienen el mismo efecto que las drogas derivadas del opio, como la morfina.

Optogenética: Técnica que permite marcar determinadas neuronas con proteínas sensibles a la luz y activarlas después a voluntad mediante rayos de luz de determinadas frecuencias.

Orexinas: Pequeñas proteínas del cerebro que promueven el hambre y ayudan a mantener el despertar y la atención especialmente cuando los animales están estresados buscando recompensas o respondiendo a situaciones de motivación homeostática. También se conocen como hipocretinas.

Orgasmo: La forma más intensa de placer que pueden experimentar las personas sin necesidad de recurrir a drogas.

OSF: Sigla de órgano subfornical, órgano circunventricular cuyas neuronas quedan fuera de la barrera hematoencefálica, lo que les permite un acceso directo de la sangre circulante.

Osmolaridad: Concentración de soluto, como sales o carbohidratos, que hay en una disolución.

Ósmosis: Proceso físico por el que los fluidos se distribuyen a través de membranas semipermeables desde las partes con menos concentración de soluto a las de más concentración.

OVLT: Sigla de órgano vasculoso de la lámina terminal, órgano circunventricular cuyas neuronas quedan fuera de la barrera hematoencefálica, lo que les permite un acceso directo de la sangre circulante.

Óvulo: Gameto femenino producido en los ovarios.

Oxitocina: Hormona fabricada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que estimula la conducta sexual y parental y facilita el parto, además de aumentar la intensidad del orgasmo y la saciedad sexual, y promover conductas de vinculación social.

Páncreas: Uno de los órganos fundamentales del sistema digestivo.

PIV: Sigla de péptido intestinal vasoactivo. A pesar de su nombre, se encuentra también en neuronas del núcleo SQ del hipotálamo y es importante para mantener las funciones normales de ese reloj biológico.

Poliandria: Sistema de apareamiento de uno o más hombres con una o más mujeres que constituye una forma de poligamia.

Poligamia: Forma predominante de apareamiento en culturas preindustriales, cuya forma más común era la poliginia, es decir, un hombre con varias mujeres.

Poliginia: Sistema de apareamiento de un hombre con varias mujeres que constituye una forma de poligamia.

POMC: Sigla de polipéptido pro-opiomelanocortina, neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo que inhiben la ingesta y producen saciedad.

Potenciales de acción: Pequeñas descargas eléctricas que producen las neuronas. Son como las palabras en el lenguaje del sistema nervioso, pues representan la información que transportan las neuronas. Se conducen a lo largo de los axones para llevar esa información de unas neuronas a otras.

PPT: Sigla de núcleo pedúnculo póntico tegmental, implicado en el sueño REM.

Progesterona: Hormona sexual esteroide y gestante fabricada en

los ovarios que prepara el útero para la implantación de un óvulo fecundado. En los roedores promueve la fabricación de nidos en las madres gestantes.

Prolactina: Hormona que promueve la producción de leche materna.

Proteínas: Moléculas estructurales que sirven como materiales para construir y reparar los tejidos orgánicos y también como hormonas o moléculas señalizadoras en procesos fisiológicos básicos. Se componen de aminoácidos.

Protuberancia: Parte superior del tronco del encéfalo.

Pubertad: Época en que los testículos y los ovarios vuelven a activarse y a producir andrógenos y estrógenos.

PVH: Sigla de núcleo paraventricular del hipotálamo, cuyas neuronas sintetizan la hormona vasopresina.

PYY: Hormona peptídica producida por el tubo digestivo e implicada en la saciedad.

Quimo: Mezcla de nutrientes y jugos gástricos que sale del estómago durante la digestión.

Refuerzo o recompensa: Todo aquello que aumenta la probabilidad de ocurrencia de un comportamiento.

Renina: Enzima del riñón que cataliza la conversión de una proteína angiotensinógena presente en la sangre circulante en angiotensina I.

Replicantes inmortales: Los genes.

Rimonabant: Fármaco antiobesidad.

RMF: Sigla de resonancia magnética funcional, especie de radiografía inocua que nos proporciona información visual sobre las áreas del cerebro que están activas cuando, por ejemplo, sentimos un determinado placer o algún tipo de bienestar generalizado.

SCR: Sigla de núcleo subcoeruleus, origina el sueño REM.

Sed osmótica: Sed que se produce cuando aumenta la concentración de sales en la sangre circulante.

Sed prandial: Sed que se produce al comer.

Sed volémica: Sed que origina la disminución del volumen y la presión del plasma sanguíneo.

Selección natural: Proceso evolutivo que promueve características adaptativas favorecidas por causas no sexuales, como la eficiencia metabólica o la evitación de predadores.

Selección sexual: Proceso evolutivo que promueve características evolutivas favorecidas por causas sexuales, es decir, encaminadas a la reproducción, como la cola del pavo real, los colores brillantes de las plumas o el cortejo. Son características generalmente desfavorecidas por causas naturales.

SGP: Sigla de sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, contiene neuronas inhibidoras del sueño REM.

Sida: Sigla de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Sinapsis: Conexión entre dos neuronas o entre una neurona y otra célula no nerviosa, como una célula muscular. Implica una neurona presináptica que envía información, una neurona postsináptica que la recibe y una sustancia química, llamada *neurotransmisor*, que libera la primera para, activando la segunda, transmitirle la información.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos: Conjunto de síntomas por los que, aunque la persona es genéticamente masculina (XY), los andrógenos que producen sus testículos no funcionan de manera correcta por alteraciones en los receptores sobre los que actúan.

Síndrome de Turner: Se observa en personas con apariencia general de mujer, aunque solo tienen un cromosoma X y no desarrollan ovarios, pero sí el resto de los órganos sexuales internos femeninos.

Sistema de Müller: Células del embrión destinadas a formar los órganos sexuales internos de la mujer, es decir, el útero, las

trompas de Falopio y el interior de la vagina.

Sistema de Wolf: Células del embrión destinadas a formar los órganos sexuales internos del hombre, es decir, la próstata, los conductos deferentes y las vesículas seminales.

Sistema mesolímbico dopaminérgico: Conjunto de neuronas que proyectan desde el ATV del mesencéfalo hacia el cerebro basal. Se trata de un importante sistema motivacional del cerebro.

Sistema motivacional de la dopamina: Sistema cerebral con dos importantes funciones: una es movilizar al sujeto hacia la consecución de los refuerzos y el placer, es decir, aumentar el incentivo, la motivación y las ganas de buscarlos; la otra, sensibilizar al sujeto con respecto a los predictores ambientales de esos refuerzos. Equivalente al sistema mesolímbico dopaminérgico.

Sistema nervioso: Conjunto del encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos que recorren todos los órganos y miembros del cuerpo.

Sistema olfatorio accesorio: Sistema olfatorio de muchos vertebrados, diferente del principal, especializado en la detección de feromonas y estímulos relacionados con las conductas sexual y parental. También se conoce como *sistema vomeronasal*.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona: Sistema neuroendocrino que, basado en los riñones y con el auxilio del cerebro, regula la presión sanguínea, el volumen de fluido extracelular y el equilibrio corporal de sodio y potasio.

SNC: Sigla de sistema nervioso central, conjunto del encéfalo y la médula espinal.

SNP: Sigla de sistema nervioso parasimpático, rama del sistema nervioso autónomo o vegetativo encargada de promover el ahorro energético (anabolismo).

SNS: Sigla de sistema nervioso simpático, rama del sistema nervioso autónomo o vegetativo encargada de promover el gasto

energético (catabolismo).

SOL: Sigla de sueño de ondas lentas.

SQ: Núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Controla los ritmos circadianos.

Sueño REM: Acrónimo inglés de *rapid eye movements* (sueño de los movimientos oculares rápidos), que también se conoce como sueño paradójico.

Suero fisiológico: Disolución con una osmolaridad del 0,9 %, lo que significa que hay 0,9 gramos de cloruro sódico por cada 100 gramos de fluido.

Sustancias opiáceas: Sustancias químicas que reproducen en el cerebro el efecto de drogas derivadas del opio, como la morfina.

Tejido adiposo: Compuesto por células llamadas *adipocitos*. Puede ser marrón o pardo, blanco y *beige*. También se conoce como *tejido graso*.

Tejido adiposo blanco: Tejido especializado en almacenar grasas, lo cual es una forma de almacenar energía.

Tejido adiposo marrón: Grasa que quemamos automáticamente para producir calor cuando el cuerpo lo requiere.

Testosterona: Principal hormona sexual masculina (es decir, andrógeno), que se produce en los testículos.

Transexualismo: Sentimiento de pertenencia al otro sexo y deseo de cambiar el cuerpo disonante mediante tratamientos hormonales o quirúrgicos para hacerlo lo más anatómicamente congruente con la identidad de género sentida.

Transgéneros: Personas que se identifican permanente o transitoriamente con un género, hombre o mujer, diferente al de su sexo natal.

Trastorno afectivo estacional: Alteración de la producción de melatonina y los ritmos y la producción del sueño propia de las poblaciones que viven en altas latitudes, donde la duración del día es menor y los cambios estacionales, más fuertes.

Trompa de Falopio: Conducto que comunica el ovario con el útero o matriz.

Tronco del encéfalo: Parte del sistema nervioso que une el cerebro con la médula espinal. Se compone de mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Contiene abundantes núcleos neuronales en los que hace escala la información procedente de los órganos sensoriales en su camino hacia el cerebro.

Útero: Lugar del cuerpo femenino destinado al desarrollo de un óvulo fecundado para convertirse en el embrión y el feto de un nuevo ser. También se conoce como *matriz*.

Vasopresina: Hormona que se fabrica en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, e impide la diuresis, es decir, la pérdida de agua por la orina. También se conoce como hormona antidiurética.

VLPO: Sigla en inglés del núcleo ventrolateral preóptico del hipotálamo (*Ventrolateral Preoptic Nucleus*). Induce el sueño actuando sobre los núcleos promotores de la vigilia.

***Zeitgeber*:** Palabra alemana que significa «donador de tiempo».

Agradecimientos

Una vez más, Tina ha sido mi correctora científica y Joan mi corrector literario. Francisco, mi editor, siempre aporta buenos consejos. Este libro es también algo de ellos.

Nota

[1] Este libro, dirigido al gran público, es también un manual para estudiantes de Psicología, Biología y Medicina sobre los principales procesos motivacionales del cerebro y la mente humana, redactado en forma lineal, como en una novela o una historia. Eso ayuda a seguirlos y asimilarlos, pues son procesos complejos no siempre fáciles de entender. Aunque no se han suprimido explicaciones y detalles científicos profundos, sí se añaden con frecuencia resúmenes de las explicaciones más complejas, para que el lector con menos formación pueda seguir el texto sin perderse lo esencial. Hemos incluido, además, un rico glosario (señalizando en cursiva los términos que aparecen en él la primera vez que salen en el texto) que servirá también para repasar y ayudar al lector a conocer el significado de los términos, conceptos y técnicas de investigación mencionados. < <